

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 décembre 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/098865 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 243/02

(74) Mandataires : **TEZIER HERMAN, Béatrice** etc.;
Becker et Associates, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01952

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 7 juin 2002 (07.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/07458 7 juin 2001 (07.06.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BOUR-**
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue du Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). **LAGOUGE, Yan** [FR/FR]; 16,
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). **LUGNIER, Claire**
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).
KLOTZ, Eveline [FR/FR]; 12, rue de la Bruche, F-67190
Mutzig (FR). **MACHER, Jean-Paul** [FR/FR]; 16, rue de
l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR). **RABOISSON,**
Pierre [FR/FR]; 36, rue de la Chênaie, F-67201 Eckbol-
sheim (FR). **SCHULTZ, Dominique** [FR/FR]; 7, rue des
Roseaux, F-67400 Illkirch (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement*

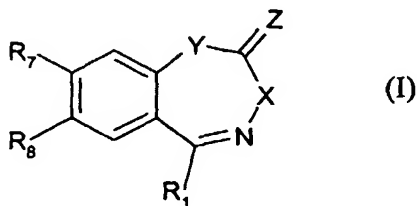
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.*

(54) Title: CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION ET UTILI-
SATIONS DE CES INHIBITEURS



(57) Abstract: The invention concerns novel benzodiazepinone derivatives and their uses in therapy particularly for treating pathologies involving the activity of a phosphodiesterase of cyclic nucleotides. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds more particularly correspond to general formula (I).

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides

cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) :

Inhibiteurs des phosphodiésterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations de ces inhibiteurs

L'invention concerne de nouveaux dérivés de benzodiazépinones et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiésterase de nucléotides cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce sont des inhibiteurs des phosphodiésterases des nucléotides cycliques et tout particulièrement de l'AMPc-phosphodiésterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaires d'AMP cyclique (AMPc) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiésterases (PDE), divisée en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique, etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

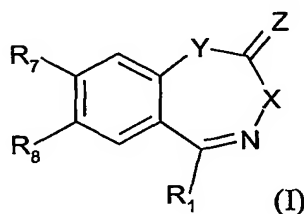
Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique, augmentent ou maintiennent le taux d'AMPc dans les cellules, et trouvent leur application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

30

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiésterases de nucléotides cycliques de certaines benzodiazépines ou benzodiazépinones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de

nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possédant préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires pouvant être
5 utilisées à ce titre pour traiter des désordres du système nerveux central ou périphérique, et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I)



10 dans laquelle :

. soit X représente un groupe NR₄ et Y représente un groupe CR₆R₆', R₄, R₆ et R₆' étant tels que définis ci-après,

15 . soit X représente un groupe CR₄R₄' et Y représente un groupe NR₆, R₄, R₄' et R₆ étant tels que définis ci-après,

. Z représente un atome d'oxygène ou de soufre.

20 . R₁ est un groupe (C₁-C₁₂) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR₂, SR₂ ou NR₂R₃ dans lequel (i) R₂ et R₃, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un
groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₂) aryle, ou un hétérocycle en (C₅-
25 C₁₂), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou, (ii) R₂ et R₃ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R₄ et R₄', identiques ou différents, représentent un groupe (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₈) aryle non substitué, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle ou un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, et, lorsque X est le groupe CR₄R₄', R₄ et R₄', identiques ou différents, sont également choisis parmi l'atome d'hydrogène et un groupe (C₁-C₁₂) alkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, NO₂, CF₃, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alkoxy, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₂) aryle, et un hétérocycle en (C₅-C₁₂), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

10

. R₆ et R₆', identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, de préférence un groupe phényle, benzyle et un groupe (C₁-C₆)alkylphényle ;

15 . R₇ et R₈, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂) alkyle et un groupe OR₂, R₂ étant tel que défini ci-avant, avec la condition que R₇ et R₈ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène, ou R₇ et R₈ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote

20

les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, alkylaryle, aralkyle, cycloalkyle, aryle, phényle, hétérocycle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₁₂) alkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, hétérocycle, OH, =O, NO₂, NR'R'', CN, CF₃, COR', COOR', (C₁-C₆)alkoxy, (di)(C₁-C₆)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, ainsi que leurs sels.

25

30 L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 12 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle, *n*-décyle, *n*-dodécyle, etc. Les groupes en C₁-C₄ sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénytyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle. Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bicycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphtyle et bi-phényle.

Les groupes « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 3 ou à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétérocycliques aromatiques (hétéroaryles) préférés, on peut citer notamment les groupes thiényl, benzothiényl, benzofuryl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, isoquinoléinyl, morpholino, thiazolyl, furyl, pyranyl, pyrrolyl, 2*H*-pyrrolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl et indolyl. Parmi les groupes hétérocycliques non aromatiques préférés, on peut citer notamment les groupes pipéridinyl et pyrrolidinyl.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent être substitués par un radical OH, un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkyle, on parle de groupe alkylaryle ou alkylhétérocycle. Des

exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle ou alkénylhétérocycle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué
5 par un groupe alkynyle, on parle de groupe alkynylaryle ou alkynylhétérocycle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent également être substitués par un groupe choisi indépendamment parmi les groupes aryle ou hétérocycle, eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis de préférence parmi un atome d'halogène ou un groupe NO₂, CN, CF₃, OR', COR', COOR', alkoxy,
10 NHCOR' et CONR'R'', R' et R'' étant tels que définis ci-avant.

Des exemples de groupes aryles et hétérocycles substitués par un groupe aryle ou hétérocycle sont notamment les groupes benzothiénylyle, benzofurylyle, furylphénylyle, benzyloxynaphtylyle, pyridylphénylyle, phénylphénylyle et thiénylphénylyle. Comme indiqué, les groupes ci-dessus peuvent être substitués. On peut citer à cet égard les groupes
15 phénylyle substitués par un groupe phénylyle lui-même substitué par un atome d'halogène, un groupe NO₂, CF₃, méthoxy ou méthyle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons, comme par exemple le groupe allyle. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2
20 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons, comme par exemple le groupe 3-(benzyloxy)prop-1-ynyle, phényléthylyle, prop-2-ynyle et tert-butyl-prop-2-ynylcarbamate. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et,
25 préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

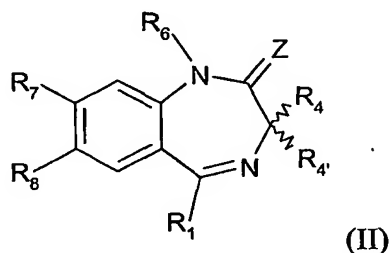
Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout
30 particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

L'invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle X est le groupe CR_4R_4' et Y est un groupe NR_6 . De tels composés sont représentés par la formule (II) ci-après :

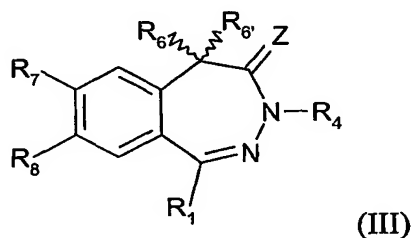
5



dans laquelle R_1 , R_4 , R_4' , R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus. De tels composés possèdent des propriétés d'inhibition particulièrement prononcée et préférentielle de la phosphodiesterase 4.

10

L'invention a également pour objet particulier des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle X est le groupe NR_4 et Y est le groupe CR_6R_6' . De tels composés sont représentés par la formule (III) ci-après :



15

dans laquelle R_1 , R_4 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-dessus. De tels composés possèdent des propriétés d'inhibition particulièrement prononcée et préférentielle de la phosphodiesterase 4.

20 Des composés particuliers au sens de l'invention sont ceux dans lesquels :

- Z est l'atome d'oxygène et/ou
- R_7 et R_8 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe OR_2 dans lequel R_2 est un groupe (C_1 - C_6) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, et/ou

- R₇ représente un atome d'hydrogène et R₈ représente un atome d'halogène ou inversement, et/ou
- R₇ et R₈ représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy, et/ou
- R₆ et R₆', identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un
5 groupe (C₁-C₆) alkyle, et/ou
- R₆ représente l'atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle et R₆' est l'atome d'hydrogène, et/ou
- X est le groupe CR₄R₄' dans lequel R₄ et R₄', identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₁₂) alkyle ou (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle,
10 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO₂, NH₂, CN, CF₃, COR', COOR', (C₁-C₆)alkoxy, (di)(C₁-C₆)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, et/ou
- R₄' est l'atome d'hydrogène, et/ou
- X est le groupe CR₄R₄' dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₁₂) alkyle ou (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, plus particulièrement benzyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis
15 parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO₂, NH₂, CN, CF₃, COR', COOR', (C₁-C₆)alkoxy, (di)(C₁-C₆)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, et R₄' est l'atome d'hydrogène, et/ou
- X est le groupe CR₄R₄' dans lequel R₄ et R₄' sont un atome d'hydrogène, et/ou
- R₁ est un groupe (C₆-C₁₈) aryle, plus particulièrement phényle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, plus particulièrement benzyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle ou un hétérocycle en (C₅-C₁₈), aromatique ou non, comportant 1 à 3
20 hétéroatomes, éventuellement substitué.

30 Une famille de composés particulière est représentée par les composés de formule générale (II) telle que définie ci-avant dans laquelle R₄ et R₄' représentent l'atome d'hydrogène.

Une famille de composés particulière est représentée par les composés de formule générale (II) telle que définie ci-avant dans laquelle R_7 et R_8 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comme par exemple la chaîne $-O-CH_2-CH_2-O-$.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle
5 X est le groupe CR_4R_4' , Y est le groupe NR_6 , Z est l'atome d'oxygène, R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR_2 dans lequel R_2 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, R_6 représente l'atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle et R_4 et R_4' représentent l'atome d'hydrogène.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle
10 X est le groupe CR_4R_4' , Y est le groupe NR_6 , Z est l'atome d'oxygène, R_7 représente un atome d'hydrogène et R_8 représente un atome d'halogène ou inversement.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle
X est le groupe NR_4 , Y est le groupe CR_6R_6' , Z est l'atome d'oxygène, R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR_2 dans lequel R_2 est un
15 groupe (C_1-C_6) alkyle, R_6 et R_6' , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle et R_4 représente un groupe (C_1-C_{12}) alkyle ou (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , COR', COOR', (C_1-C_6) alkoxy, (di) (C_1-C_6) alkylamino, NHCOR' et
20 CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle
X est le groupe CR_4R_4' , Y est le groupe NR_6 , Z est l'atome d'oxygène, R_7 représente un atome d'hydrogène et R_8 représente un radical OR_2 dans lequel R_2 est un groupe (C_1-C_6) alkyle.

25 De manière préférée, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe méthoxy ou éthoxy, plus préférentiellement, ils représentent tous deux un groupe méthoxy ou éthoxy.

De manière préférée, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon
30 l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes R_6 et R_6' , égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle. Selon une variante particulièrement avantageuse, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières

mentionnées ci-avant, le groupe R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle et le groupe R_6' est un atome d'hydrogène. Selon une autre variante particulièrement avantageuse, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes R_6 et R_6' , égaux ou différents, représentent un groupe méthyle ou éthyle.

A titre d'exemples préférés, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, R_4' est l'atome d'hydrogène et, lorsque R_4 n'est pas un atome d'hydrogène, R_4 représente plus préférentiellement un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, n-dodécyle ou benzyle.

10

Comme indiqué, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, R_1 représente avantageusement un groupe (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_{12}) alkyl (C_6-C_{18}) aryle ou un hétérocycle en (C_5-C_{18}) , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ledit groupe ou hétérocycle étant éventuellement substitué.

15

Selon une première variante de l'invention, R_1 est un groupe phényle, notamment un phényle substitué, de préférence un groupe phényle substitué par :

- (a) un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de chlore, ou
- (b) un ou plusieurs groupes OR' , en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- (c) un groupe COR' , en particulier acétyle, ou
- (d) un groupe trifluorométhyle, ou
- (e) un groupe alkyle ou alkynyle, par exemple heptynyle, ou
- (f) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle, furyle, pyridyle ou thiényl, ledit aryle ou hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(e).

25

Selon une autre variante particulière de l'invention, R_1 est un hétérocycle aromatique, notamment naphthyle, thiényl, furyl, indolyle ou pyridyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus. Selon une variante spécifique, R_1 est un groupe naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus.

30

Selon une autre variante particulière de l'invention, R₁ est un hétérocycle non-aromatique, notamment pipéridinyle ou isoquinoléinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus.

Des exemples spécifiques de groupes R₁ particulièrement avantageux pour la
5 mise en œuvre de l'invention sont les groupes 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2-naphthyle, 2-benzo[b]thiényne, 4-(2-furyl)phényle, 3-pyridyl et 3-trifluorométhylphényle.

10 Les composés tout particulièrement préférés sont les suivants :

7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin -4-
15 one.

1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-
20 benzodiazépin-4-one.

1-(4-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

5-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.

D'autres composés particuliers au sens de l'invention sont les composés suivants :
25

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-
one.

30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin -4-one.

3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 10 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1[4-(3-pyridyl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 15 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 20 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 25 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

- 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 10 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 15 5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 20 7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 25 one.
- 5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 30 5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one

- 8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5 1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
10 7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate
10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one
1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
15 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
20 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one
tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-
yl)phenyl]prop-2-ynylcarbamate
25 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
30 3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
one

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate
- 5 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acetonitrile
- 10 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 25 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 30 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide
- 5 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 25 8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl
- (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide
- 25 (S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide
- 10 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- [(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide
- 15 7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre

30 non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique,

camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

5 L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de
10 manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de
15 perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans
20 des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au
25 moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode
30 d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être

réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la composante inflammatoire de la dépression, de désordres psychiatriques ou de l'obésité, par exemple.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies concernant l'inflammation et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopathies chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les désordres cutanés, tels que les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida ou l'obésité.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie inflammatoire choisie parmi la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple et la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

L'invention est également utilisable pour le traitement de pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de

désordres inflammatoires du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë.

Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central (e.g., neuro-inflammation).

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

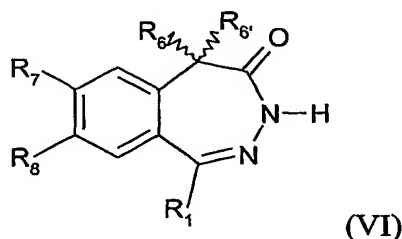
La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

Les figures 1 et 2 représentent des schémas réactionnels de synthèse des composés de formule (I).

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (III) selon l'invention dans lesquels Z est un atome d'oxygène peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VI)

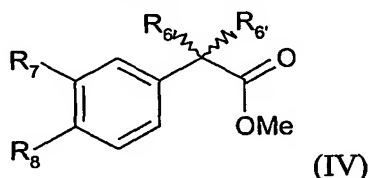


dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant par réaction avec un halogénure d'alkyle en présence de carbonate de potassium à température ambiante. De préférence, la réaction est réalisée dans un solvant aprotique polaire, par exemple le DMF.

5

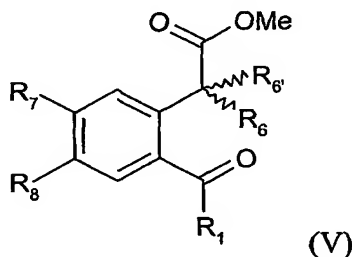
Les composés de formule générale (VI) peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (IV)



10

dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un groupe acyle de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (V)



dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment ;

15

b) réaction du composé de formule (V) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (VI) dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment.

L'agent d'acylation de l'étape a) est de préférence un halogénure d'acyle, notamment un chlorure d'acyle. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un acide de Lewis tel que $SnCl_4$, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvants les hydrocarbures et leurs dérivés halogénés, par exemple le $CHCl_3$. En fin de réaction, le produit obtenu est repris dans un alcool, par exemple le méthanol et la réaction est poursuivie à température ambiante.

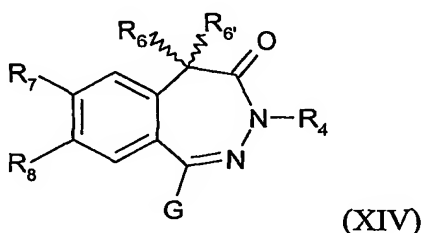
25

L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'hydrate d'hydrazine, par exemple dans un alcool, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence

aux alentours de 150°C sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures, et poursuivie en présence d'un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux de l'éthanol pendant une durée de 20 à 60 minutes.

- 5 Les composés de formule générale (III) selon l'invention peuvent également être obtenus directement à partir d'un composé de formule générale (V) telle que définie ci-avant, par réaction en présence d'une hydrazine substituée, par exemple de méthylhydrazine. Cette réaction est effectuée avantageusement dans un alcool, par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence aux
10 alentours de 150°C, sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures, et poursuivie en présence d'un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux de l'éthanol pendant une durée de 20 à 60 minutes.

- Selon un autre mode de mise en œuvre, les composés de formule générale (III)
15 selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé de formule générale (XIV)



- dans laquelle R₄, R₆, R_{6'}, R₇ et R₈ sont tels que définis ci-avant et G est un groupement
20 activateur tel qu'un halogène (par exemple Cl ou Br) ou un groupement O-triflate, par une réaction de couplage au Palladium en présence d'acide ou d'ester boronique, d'alcyne ou d'organométalliques tels que les organozinciques ou les organostannanes. Lorsque G est un atome d'halogène, le composé (III) peut également être préparé par une réaction de substitution en présence d'un agent nucléophile, tel
25 qu'une amine par exemple, dans l'EtOH.

Les composés de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par un procédé comprenant :

. La réaction d'un composé de formule générale (VII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R₆, R_{6'}, R₇ et R₈ sont tels que définis ci-avant en présence de

paraformaldéhyde, de préférence par chauffage en milieu acide, pour donner un composé de formule générale (VIII) telle que représentée sur la figure 1 ;

. La réaction du composé de formule générale (VIII) en présence de KMnO_4 , suivie d'un chauffage dans un alcool, pour donner un composé de formule générale (IX) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant;

. Le chauffage à reflux du composé de formule générale (IX) dans le chlorure d'acétyle pour donner un composé de formule générale (X) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant;

. La réaction du composé de formule générale (X) en présence d'hydrate d'hydrazine, de préférence dans l'éthanol, pour donner un composé de formule générale (XI) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant;

. La réaction du composé de formule générale (XI) en présence d'AcOH à une température comprise entre 50 et 150°C pour donner un composé de formule générale (XII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant;

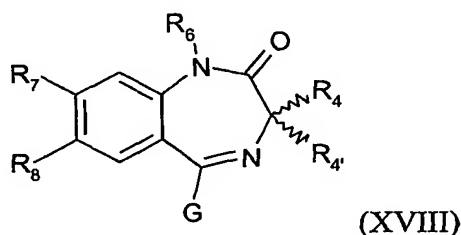
. La réaction du composé de formule générale (XII) en présence de carbonate de potassium et d'iodure de méthyle, de préférence à température ambiante dans un solvant de type DMF, pour donner un composé de formule générale (XIII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_4 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant; et

. La réaction du composé de formule générale (XIII) en présence de diméthylaniline et de d'oxyhalogénure de phosphore (par exemple POCl_3 ou POBr_3), à une température comprise entre 80 et 150°C, de préférence en milieu CHCl_3 anhydre, pour donner un composé de formule générale (XIV) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_4 , R_6 , R_6' , R_7 , R_8 et G sont tels que définis ci-avant ; ou

. La réaction du composé de formule générale (XIII) avec l'anhydride triflique en présence d'une base, par exemple le n-BuLi dans un solvant aprotique organique anhydre, pour donner un composé de formule générale (XIV) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R_4 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant et G est un groupe triflate.

Les composés de formule (III) dans laquelle Z est un atome de soufre sont obtenus à partir des composés de formule (III) dans laquelle Z est un atome d'oxygène par réaction avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

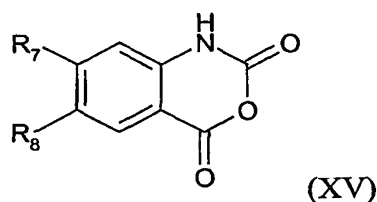
- 5 Les composés de formule générale (II) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé de formule générale (XVIII) :



- 10 dans laquelle R_4 , R_4' , R_6 , R_7 , R_8 et G sont tels que définis ci-avant, par réaction avec un composé acide du groupe R_1 en présence d'un catalyseur au Palladium, telle que représentée sur la figure 2. La réaction est réalisée avantageusement dans un solvant de type DMF à une température comprise entre 80 et 150 °C.

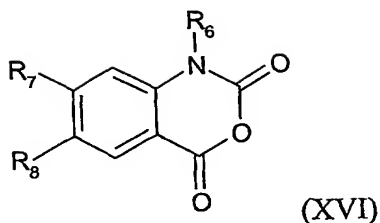
- 15 Les composés de formule générale (XVIII) peuvent être obtenus par un procédé tel que représenté sur la figure 2 et comprenant :

. réaction d'un composé de formule générale (XV) dans laquelle R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant :

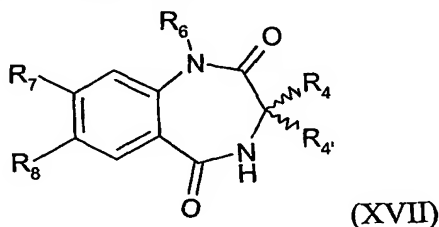


20

en présence d'un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, pour former un composé de formule générale (XVI) dans laquelle R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant,



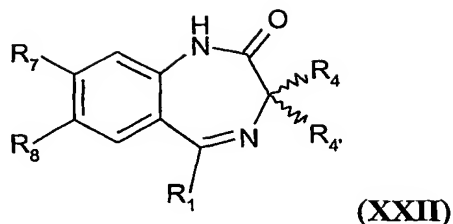
- 5 . chauffage au reflux du composé de formule générale (XVI) en présence de chlorhydrate d'ester d' α -aminoacide et de pyridine, suivi d'une cyclisation en milieu acide, par exemple en présence d'acide acétique, à une température comprise de préférence entre 100 et 150°C, pour former un composé de formule générale (XVII) dans laquelle R_4 , R_4' , R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant,



- 10 . réaction du composé de formule générale (XVII) en présence de diméthylaniline (ou de diméthylaminopyridine) et de d'oxyhalogénure de phosphore (de préférence POCl_3 ou POBr_3), de préférence à une température comprise entre 80 et 150°C en milieu CHCl_3 anhydre et en tube scellé, pour former un composé de formule générale (XVIII) dans laquelle R_4 , R_4' , R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant et $G = \text{Cl}$ ou Br .

- 15 Les composés de formule (II) dans laquelle Z est un atome de soufre peuvent être obtenus à partir des composés de formule (II) dans laquelle Z est un atome d'oxygène par réaction avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

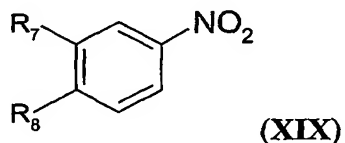
- 20 Les composés de formule générale (II) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent aussi être préparés à partir d'un composé de formule générale (XXII) :



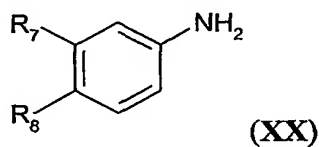
dans laquelle R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , sont tels que définis ci-avant, par réaction avec un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF ou THF en présence
 5 d'une base, de type NaH ou K_2CO_3 , de préférence à température ambiante (18-25°C).

Les composés de formule générale (XXII) peuvent être obtenus par un procédé comprenant :

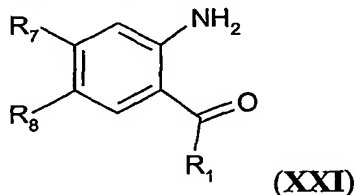
. réaction d'un composé de formule générale (XIX) dans laquelle R_7 et R_8 sont
 10 tels que définis ci-avant :



en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium dans le méthanol pour former un composé de formule générale (XX) dans laquelle R_7 et R_8 sont tels que définis ci-avant,
 15



chauffage au reflux du composé de formule générale (XX) en présence d'acides de Lewis, de type BCl_3 , $AlCl_3$, et d'un nitrile de formule générale R_1-CN , dans un solvant halogénés ($C_2H_4Cl_2$, $CHCl_3$),. pour former un composé de formule générale
 20 (XXI) dans laquelle R_1 , R_7 , R_8 , sont tels que définis ci-avant,



. Chauffage au reflux du composé de formule générale (XXI), en présence de chlorhydrate d'ester d' α amino-acide substitué ou non sur le carbone α et qui peut être sous forme de mélange racémique ou d'énantiomère pure, et de pyridine à une température comprise entre 100-150°C pour former un composé de formule générale (XXII) dans laquelle R_1 , R_4 , R_7 , R_8 sont tels que définis ci-avant (les molécules XXI et XXII ont été obtenues suivant le mode opératoire décrit dans la référence : Yves Pascal, Charles R. Andrianjara, Eric Auclair, Nadine Avenel, Bernadette Bertin, Alain Calvet, Frédéric Féru, Sophie Lardon, Indres Moodley, Malika Ouagued, Adrian Payne, Marie Pierre Pruniaux, and Corinne Szilagyi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10, 35-38).

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs. Les schémas 1 et 2 illustrent des voies de synthèses de composés de l'invention.

EXEMPLE 1 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE III SELON L'INVENTION SELON UNE PREMIERE VOIE

1.1. Synthèse des intermédiaires de formule V

Les composés suivants ont été synthétisés :

25

4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vab.

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac.

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad.

30 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vae.

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf.

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]valérate d'éthyle Vag.

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]butyrate d'éthyle Vah.

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl]-2,2-diméthyl acétate de méthyle Vai.

4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa.

5

Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte à une solution de 315 mg (1,5 mmole) de 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle dans 5 mL de CHCl₃ anhydre, 452 µL (3 mmoles) de chlorure de 1-naphthoyle. Ajouter au goutte à goutte 351 µL de SnCl₄. Laisser revenir à température ambiante. Après 6 heures à température ambiante, évaporer à sec. Ajouter 10 mL de MeOH. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 7 mL d'H₂O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 1 heure. Filtrer. Laver 2 fois avec 1 mL d'H₂O. Rdt : 37 %. Le produit est utilisé tel quel pour la suite des réactions.

15 **2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vab.**

En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 2-benzo[b]thiophène carbonyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%.
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac.

25 En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de benzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%.

2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad.

30 En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 4-iodobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%.

2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vae.

En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 4-bromobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,62 (s, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf.

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 3,4-diéthoxyphényl acétate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 71%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,12 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 1,41-1,55 (m, 6H, 2 x CH₃), 3,60 (s, 2H, CH₂CO), 4,00-4,26 (m, 6H, 3 x CH₂), 6,89 (s, 1H Ar), 7,24 (s, 1H Ar), 7,41-7,53 (m, 2H Ar), 7,77 (s, 1H Ar), 7,85-7,94 (m, 2H Ar).

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]valérate d'éthyle Vag.

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)valérate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61 %.

20

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle Vah.

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)butyrate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 46 %.

25

2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl]-2,2-diméthyl acétate de méthyle Vai.

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diméthoxyphényl)-2,2-diméthyl acétate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%.

30

1.2. Synthèse des produits de formule VI

5 Les composés suivants ont été synthétisés :

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIab.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

10 VIac.

1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

VIad.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-5,5-diméthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIae.

15

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa.

20 Chauffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 500 mg (1,59 mmole) de 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac, 2 mL d'hydrate d'hydrazine et 12 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'AcOH. Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 60 mL d'H₂O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 5 mL d'H₂O, 2 fois avec 3 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL de pentane. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. Rdt : 82%.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,51 (s, 2H, CH₂) , 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (s large, 1H échangeable, NH).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIab.

30

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. ¹H-RMN (200 MHz,

CDCl₃) : δ 1,46 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 1,56 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 3,53 (s, 2H, CH₂CO), 4,07 (q, J = 6,92, 2H, CH₂), 4,23 (q, J = 6,92, 2H, CH₂), 6,89 (s, 1H Ar), 7,17 (s, 1H Ar), 7,39-7,48 (m, 3H Ar), 7,75-7,92 (m, 2H Ar), 8,40 (s, 1 échangeable, NH).

5 **1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIac.**

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diéthoxyphényle]valérate d'éthyle Vag, on obtient de la même manière le produit titre. 0,84-1,58 (m, 11H, 3 x CH₃ et CH₂), 1,84-2,40 (m, 2H, CHCH₂), 3,09-3,16 (m, 1H, CH), 4,03-4,25 (m, 4H, 2 x CH₂), 6,77-6,84 (m, 1H Ar), 7,14 (s, 1H Ar), 7,34-7,46 (m, 3H Ar), 7,72-7,90 (m, 2H Ar), 8,46-8,54 (m, 1H échangeable, NH).

15 **1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIad.**

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diéthoxyphényle] butyrate d'éthyle 2h, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH₃), 1,40-1,46 (m, 3H, CH₃), 1,53 (t, J = 7,92, 3H, CH₃), 1,96-2,43 (m, 2H, CH₂), 3,02-3,07 (t, J = 6,01, 1H, 5-H), 4,04-4,24 (m, 4H, 2 x CH₂), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

25

1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-5,5-diméthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIae.

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diméthoxyphényle]-2,2-diméthyle acétate de méthyle Vai, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 7%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,36 (s, 3H, 5-CH₃), 1,79 (s, 3H, 5-CH₃), 3,83 (s,

3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 7,03 (s, 1H Ar), 7,17 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,73-7,89 (m, 2H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

5 1.3. Synthèse des produits de formule III

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaa.
- 10 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIab.
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIac.
- 3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIad.
- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIae.
- 15 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaf.
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIag.
- 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah.
- 20 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIai.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaj
- 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIak.
- 25 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIal.
- 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIam.
- 30 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIan.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIao.

- 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIap.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaq.
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIar.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIas.
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIat.
- 10 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIau.
- 1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIav.
- 15 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaw.
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIax.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIay.
- 20 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaz.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIba.
- 25 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbb.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbc.
- 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbd.
- 30 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbe.

7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one
IIIaa.

Chauffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 150 mg (0,41 mmole) de 4,5-diméthoxy-2-
5 (1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle **Vaa**, 200 µL de méthylhydrazine et 12 mL
d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 1 mL d'AcOH. Chauffer à
reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 5 mL d'H₂O glacée. Laisser cristalliser
à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 1 mL d'H₂O, 2 fois avec 0,5 mL
d'EtOH et 2 fois avec 3 mL de pentane. Recristalliser dans EtOH/Et₂O. Rdt : 31%. ¹H-
10 RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,53 (s, 3H, CH₃), 3,57 (s, 3H, CH₃), 3,72 (s, 2H, CH₂),
4,00 (s, 3H, CH₃), 6,41 (s, 1H Ar), 6,95 (s, 1H Ar), 7,40-7,65 (m, 4H Ar), 7,78-7,82 (m,
1H Ar), 7,92-8,03 (m, 2H Ar).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin -
15 **4-one IIIab.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIaa** le 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de
méthyle **Vaa** par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de
méthyle **Vab** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. F : 112-115 °C.
20 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,44 (s, 3H, CH₃), 3,52 (s, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃),
3,99 (s, 3H, CH₃), 6,89 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,37-7,44 (m, 3H Ar), 7,74-7,89 (m,
2H Ar).

3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIac.

25

Ajouter à une solution de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-
one **VIaa** (100 mg, 0,34 mmole) dans le DMF (5 ml), sous atmosphère inerte, NaH dans
l'huile (12 mg, 0,30 mmole). Ajouter ensuite goutte à goutte le bromure de benzyle (40
µl, 0,34 mmole). Après 2 h à température ambiante, évaporer le DMF. Reprendre le
30 résidu dans CH₂Cl₂, laver 2 fois à l'eau. Sécher les phases organiques sur Na₂SO₄.
Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane : 4/1). Rdt :
71%. F : 114-116°C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,53-3,64 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s,

3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,93-5,32 (d, 2H, NCH₂Ph), 6,63 (s, 1H, Ar), 6,92 (s, 1H, Ar), 7,20-7,59 (m, 10H, Ar).

3-*n*-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

5 **IIIad.**

En remplaçant dans l'exemple IIIac, le bromure de benzyle par le bromure de *n*-dodécyle, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une huile incolore.

Rdt : 46%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 0,88 (t, J = 4,5, 3H, CH₃), 1,25 (m, 18H, 9 x CH₂), 1,65 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3,43 (m, 2H, NCH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (large s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H, Ar), 6,88 (s, 1H, Ar), 7,44 (m, 3H, Ar), 7,66 (m, 2H, Ar).

15 **7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIae.**

En remplaçant dans l'exemple IIIac, le bromure de benzyle par le 12-bromododécanoate de méthyle, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une huile incolore. Rdt : 99. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,20 (m, 14H, 7 x CH₂), 1,56-1,64 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,27 (t, J = 7,1, CH₂COO), 3,47 (large m, 2H, NCH₂), 3,64 (s, 3H, COOCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (large s, 2H, CH₂), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 6,65 (s, 1H, Ar), 6,86 (s, 1H, Ar), 7,42 (m, 3H, Ar), 7,64 (m, 2H, Ar).

25 **7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaf.**

Ajouter au goutte à goutte et sous atmosphère inerte à une solution de 200 mg (0,675 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa et de 121 mg (0,878 mmole) de K₂CO₃ en solution dans 5 mL de DMF, 400 µL d'iodopropane. Après 72 h à température ambiante, ajouter 30 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 30 mL d'Et₂O. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 1). Rdt : 72%. F : 48-52°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 0,83 (t, J = 7,34, 3H, CH₃), 1,65-1,72 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,85-3,62 (m, 4H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + 5\text{-CH}_2$), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 6,67 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,43-7,47 (m, 3H Ar), 7,65-7,68 (m, 2H Ar).

3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIag

5

En remplaçant dans l'exemple IIIaf l'iodopropane par l'iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 123-126°C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,29 (t, J = 7,08, 3H, CH_3), 3,25-3,70 (m, 5H, $5\text{-CH}_2 + \text{OCH}_3$), 2,90-4,00 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{OCH}_3$), 6,71 (s, 1H Ar), 6,91 (s, 1H Ar), 7,46-7,51 (m, 3H Ar), 7,68-7,71 (m, 2H Ar).

10

1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah.

15 En remplaçant dans l'exemple IIIaa le 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa par le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 158-160 °C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 3,40-3,48 (s, 5H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$), 3,75 (s, 3H, CH_3), 3,97 (s, 3H, CH_3), 6,64 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,59 (système AB, $\Delta\delta = 0,38$, $J_{AB} = 8,80$, 4H Ar),.

20

7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIai.

Chauffer à 90 °C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,229 mmole) de 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah, 38 mg (0,25 mmole) d'acide 2-méthoxybenzène boronique, 215 μL d'une solution de Na_2CO_3 2M, 25 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) et 250 μL d'EtOH dans 5 mL de toluène dégazé. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d' H_2O et extraire 3 fois avec 50 mL d'Et₂O. Sécher les fractions organiques sur Na_2SO_4 . Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans Et₂O / pentane. On obtient 70 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 73%. F : 185-186°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ

30

3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,80 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,04-7,73 (m, 8H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaj.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. F : 92-99°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,41-3,50 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, CH₃), 4,12 (s, 3H, CH₃), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 6,94-7,75 (m, 8H Ar).

15 **1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIak.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 147-149°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,69 (s, 3H, CH₃CO), 3,43-3,53 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,59-8,27 (m, 8H Ar).

20 **1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIal.**

25 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. F : 199-201 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,67 (s, 3H, CH₃CO), 3,43-3,54 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,70-7,80 (m, 6H Ar), 8,06-8,09 (m, 2H Ar).

30

1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIam.

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-acétamidobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 244-246 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,23 (s, 3H, CH₃CO), 3,43-3,53 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar),
5 7,40-7,74 (m, 8H Ar), 7,90 (s large, 1H échangeable, NH).

1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIan.

10 En remplaçant dans l'exemple **IIIah** le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **Vad** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **Vae** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 37%. F : 145-147 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,40-3,49 (s, 5H, CH₃ + CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,64 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,56 (système AB, Δδ = 0,16, J_{AB} = 8,30, 4H
15 Ar).

7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIao.

20 En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. F : 222-224 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,41-3,50 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,37 (système AB, Δδ = 0,67, J_{AB} = 8,7, 4H Ar), 7,59-7,65 (m, 4H Ar).

25

1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIap.

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-trifluorométhylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :
30 72%. F : 100-103 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,43-3,53 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,52-7,89 (m, 8H Ar).

7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaq.

- 5 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 184-186 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,31 (s, 3H, PhCH₃), 3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,78 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,28-7,73 (m, 8H Ar).

10

7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIar.

- 15 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. F : 154-156 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,45 (s, 3H, PhCH₃), 3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,20-7,75 (m, 8H Ar).

- 20 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIas.**

- 25 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 191-192 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,42 (s, 3H, PhCH₃), 3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,28-7,74 (m, 8H Ar).

- 30 **1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIat.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. F :

191-193 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,41-3,52 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,24-7,72 (m, 8H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIau.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-thiophène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 147-149°C.

10

1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIav.

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. F : 178-179 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,51-6,53 (m, 1H Ar), 6,70 (s, 1H Ar), 6,76-6,78 (m, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,52-7,75 (m, 5H Ar).

20 **1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaw.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 192-194 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : δ 3,40-3,51 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,67-8,06 (m, 7H Ar).

30 **1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIax.**

Laisser pendant 3 heures sous agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte un mélange de 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIah**, 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl₂, 23 mg de PPh₃, 2 mL de TEA, 4 mL d'heptyne, dans 12 mL de CH₃CN. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hex 1). Recristalliser dans EtOH/pentane. Rdt : 16%. F : 110-112 °C. ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) : δ 0,94 (t, J = 7,2, 3H, CH₃), 1,36-1,64 (m, 8H, 4 x CH₂), 2,44 (t, J = 7,2, 2H, C≡CCH₂), 3,43 (s, 3H, NCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,64 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,43-7,60 (m, 4H Ar).

10 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIay**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-nitrophényl boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. F : 211-213 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,50-3,56 (m, 5H, CH₂ + CH₃), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,02 (s, 3H, CH₃), 6,75 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,65-8,56 (m, 8H Ar).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIaz.**

20

En remplaçant dans l'exemple **IIIag** le 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIaa** par le 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72 %. F : 100-103 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,26 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 1,44 (t, J = 7,0, 3H, CH₃), 1,52 (t, J = 7,1, 3H, CH₃), 3,29-3,56 (m, 2H, 5-CH₂), 3,85-4,25 (m, 6H, 3 x CH₂CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,32-7,44 (m, 3H Ar), 7,71-7,89 (m, 2H Ar).

25 **1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIba**.**

30

En remplaçant dans l'exemple **IIIaz** l'iodure d'éthyle par l'iodure de méthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65 %. F : 157-160 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,43 (t, J = 7,0, 3H, CH₃), 1,52 (t, J = 7,2, 3H, CH₃), 3,38-3,58 (m, 5H, CH₃ + 5-CH₂), 4,05 (q, J = 7,2, 2H, CH₂CH₃), 4,19 (q, J = 7,0, 2H, CH₂CH₃), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,71-7,89 (m, 2H Ar).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbb.

En remplaçant dans l'exemple **IIIba** la 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab** par la 1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIad**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70 %. F : 79-81 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,07 (t, J = 7,2, 3H, CH₃), 1,42 (t, J = 7,0, 3H, CH₃), 1,52 (t, J = 7,0, 3H, CH₃), 1,92-2,47 (m, 2H, 5-CH₂CH₃), 2,96-3,04 (m, 1H, 5-H), 3,45 (s, 3H, 3-CH₃), 3,99-4,25 (m, 4H, 3 x OCH₂CH₃), 6,83 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,90 (m, 2H Ar).

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbc.

En remplaçant dans l'exemple **IIIba** la 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab** par la 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIac**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 34 %. F : 61-63 °C. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,01 (t, J = 7,34, 3H, (CH₂)₂CH₃), 1,39-4,55 (m, 8H, CH₂CH₂CH₃ + 2 x OCH₂CH₃), 1,75-2,42 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,04-3,11 (m, 1H, 5-H), 3,45 (s, 3H, 3-CH₃), 3,99-4,23 (m, 4H, 2 x OCH₂CH₃), 6,83 (s, 1H Ar), 7,12 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,89 (m, 2H Ar).

3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbd.

A une solution de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIa** (200 mg, 0,67 mmole) dans le DMF (10 ml), sous atmosphère inerte, rajouter NaH dans l'huile (50 mg, 1,25 mmole). Ajouter ensuite goutte à goutte le bromure de benzyle (150 µl, 1,26 mmole). Après 2 h à température ambiante, évaporer le DMF. Reprendre le
5 résidu dans CH₂Cl₂, laver 2 fois à l'eau. Sécher les phases organiques sur Na₂SO₄. Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane : 4/1). Rdt : 79%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,35-3,56 (m, 2H, CH₂Ph), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (m, 1H, CH), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,87 (d, J = 10,2, 1H, NCHPh), 5,30 (d, J = 10,2, 1H, NCHPh), 6,61 (s, 1H, Ar), 6,93 (s, 1H, Ar), 7,06-7,42 (m, 13H, Ar), 7,59 (d, J =
10 4,8, 2H, Ar). SM : 477 (M + H), 500 (M + H + Na).

7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIb.**

15 En remplaçant dans l'exemple **IIIa**, le bromure de benzyle par le bromure de propan-1-ol, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,88 (large m, 2H, CH₂), 3,21 (large s, 1H, OH), 3,44 (large m, 4H, NCH₂ et CH₂O), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,06 (m, 2H, CH₂), 6,66 (s, 1H, Ar), 6,88 (s, 1H, Ar), 7,44 (m, 3H, Ar), 7,64 (m, 2H, Ar).

20

EXEMPLE 2: SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE III SELON L'INVENTION SELON UNE DEUXIEME VOIE

2.1. Synthèse de la 6,7-diméthoxyisochroman-3-one, **VIII.**

25

Chauffer à 120 °C pendant 1 heure un mélange de 19,6 g (100 mmoles) d'acide 3,4-diméthoxyphényl acétique (**VII**), 7,4 g (246 mmoles) de paraformaldéhyde et 20 mL d'HCl concentré dans 100 mL d'AcOH. Evaporer à sec. Ajouter 100 mL d'H₂O, et extraire 3 fois avec 200 mL de CH₂Cl₂. Laver les phases organiques avec 50 mL de
30 NaHCO₃ 0,5 N et les sécher sur Na₂SO₄. Evaporer à sec. Laisser cristalliser 2 heures dans 50 mL d'Et₂O. Filtrer et laver 2 fois avec 10 mL d'Et₂O et 2 fois avec 20 mL de pentane. Rdt : 83 %. F : 106-108°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,64 (s, 2H, CH₂),

3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 5,26 (s, 2H, CH₂), 6,71 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar).

2.2. Synthèse de l'acide 4,5-diméthoxyhomophthalique, IX.

5

Ajouter au goutte à goutte à une solution de 10,4 g (50 mmoles) de 6,7-diméthoxy-3-isochromanone **VIII** dans 55 mL de KOH à 10%, 800 mL d'une solution KMnO₄ à 10%. Laisser 10 heures sous agitation à température ambiante. Ajouter 20 mL d'EtOH et chauffer à 70 °C pendant 20 minutes. Concentrer le milieu réactionnel au deux tiers.

10 Acidifier à pH 2-3 (contrôle au papier pH) avec de l'HCl concentré. Laisser cristalliser à 0°C pendant 1 heure. Filtrer et laver 2 fois avec 10 mL d'H₂O. Rdt : 78 %. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ 3,93 (s, 2H, CH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 2H, CH₂), 6,74 (s, 1H Ar), 7,66 (s, 1H Ar).

15 2.3. Synthèse des 6,7-diméthoxyisochroman-1,3-diones, X.

Chauffer à reflux 3,6 g (15 mmoles) d'acide 4,5-diméthoxyhomophthalique **IX**, dans 30 mL de chlorure d'acétyle. Ajouter 40 mL d'Et₂O. Filtrer et laver 2 fois avec 3 mL d'Et₂O puis 2 fois 10 mL de pentane. Rdt : 82 %. Le produit est utilisé tel quel pour la

20

2.4. Synthèse de l'acide 2-(2-hydrazino-2-oxoéthyl)-4,5-diméthoxy benzoïque, XI

Ajouter à une solution de 810 µL d'hydrate d'hydrazine dans 15 mL d'EtOH, 3 g (13,5 mmoles) de 6,7-diméthoxyisochroman-1,3-diones **X**. Laisser sous agitation 15 minutes à température ambiante. Filtrer le précipité. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH et 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. Rdt : 96 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) : δ 3,69 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,55 (s large, 2 H échangeables, NH), 6,76 (s, 1H Ar), 7,34 (s, 1H Ar).

30

2.5. Synthèse de la 7,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione, XII.

Ajouter à 15 mL d'AcOH à 100 °C, 1,5 g (5,9 mmol) d'acide 2-(2-hydrazino-2-oxoéthyl)-4,5-diméthoxy benzoïque **XI**. Après 5 minutes à 100 °C, refroidir dans un bain de glace. Filtrer et laver 2 fois avec 1 mL d'AcOH, 2 fois avec 2 mL d'H₂O, 2 fois avec 10 mL d'Et₂O. Rdt : 78 %. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) : δ 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 2H, CH₂), 6,97 (s, 1H Ar), 7,40 (s, 1H Ar), 9,85 (s, 1H échangeable, 2-NH), 12,4 (s, 1H échangeable, 3-NH).

2.6. Synthèse de la 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-diones, XIII.

10

Laisser sous agitation à température ambiante un mélange de 200 mg (0,85 mmol) de 7,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione **XII**, 130 mg (0,93 mmol) de K₂CO₃ et 58 µL (0,93 mmol) d'iodure de méthyle dans 3 mL de DMF anhydre. Après 24 heures, ajouter 40 mL d'H₂O. Filtrer le précipité et le laver 1 fois avec 1 mL d'H₂O, 2 fois avec 3 mL de MeOH et 2 fois avec 5 mL d'Et₂O. Rdt : 87%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) : δ 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 2H, CH₂), 7,00 (s, 1H Ar), 7,38 (s, 1H Ar), 9,87 (s, 1H échangeable, NH).

2.7. Synthèse de la 1-chloro-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépin-4-one, XIVaa.

Chauffer en tube scellé pendant 1 heure à 115°C une solution de 100 mg (0,40 mmol) de 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-diones **XIII**, 250 µL de diméthylaniline, 600 µL de POCl₃, dans 10 mL de CHCl₃ anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter à -20°C, 3 g de silice, 15 mL de CH₂Cl₂ et 3 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt). Triturer dans 1 mL d'Et₂O. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de pentane. Rdt : 88%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,68 (s, 3H, 3-CH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,47 (s, 2H, CH₂), 7,03 (s, 1H Ar), 7,44 (s, 1H Ar).

2.8. Synthèse de la 1-bromo-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépin-4-one, XIVab.

En remplaçant dans l'exemple XIVaa le POCl₃ par le POBr₃, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,84 (s, 3H, 3-CH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,61 (s, 2H, CH₂), 6,80 (s, 1H Ar), 7,58 (s, 1H Ar).

EXEMPLE 3 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE II SELON L'INVENTION SELON UNE PREMIERE VOIE

10

3.1. Synthèse des Intermédiaires de formule XVIII.

6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione, XVI.

15 Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 500 mg (3,06 mmoles) de 6,7-diméthoxy-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XV), dans 6 mL de DMF anhydre 134 mg (3,37 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Après 10 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 219 µL (3,52 mmoles) de MeI. Laisser 3 heures à température ambiante. Ajouter 40 mL d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et
20 laver 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 3 mL d'Et₂O. On obtient 320 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 59%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,31 (s, 3H, 1-CH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,85 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIaa.

25

Chauffer à reflux pendant 6 heures un mélange de 320 mg (1,35 mmole) de 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XVI), 452 mg (3,24 mmoles) de chlorhydrate de glycinate de méthyle dans 4 mL de pyridine. Ajouter 3 mL d'AcOH et chauffer à 130°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'un
30 mélange H₂O/glace. Laisser cristalliser pendant 30 minutes à 0°C. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H₂O, 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL d'Et₂O. Recristalliser dans l'EtOH. On obtient 240 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 71%. F : 260-263°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH₃), 3,75-3,92 (m,

2H, CH₂), 3,98 (s, 6H, 2 x OCH₃), 6,39 (sl, 1H échangeable, NH), 6,69 (s, 1H Ar), 7,37 (s, 1H Ar).

7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIab.

5

En remplaçant dans l'exemple (XVIIaa) le 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XVI) par 6,7-diméthoxy-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XV) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,55 (d, J = 5,3, 2H, CH₂), 3,77 (s, 6H, 2xOCH₃), 6,16 (s, 1H

10 Ar), 6,67 (s, 1H Ar), 8,34 (t, J= 5,3, 1H, NH), 10,07 (s, 1H, NH).

7,8-diméthoxy-1-n-propyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIac.

15 Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 723 mg (3,06 mmoles) de 7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIab), dans 6 mL de DMF anhydre 134 mg (3,37 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Après 10 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 328 µL (3,37 mmoles) de n-PrI. Laisser 3 heures à température ambiante. Ajouter 40 mL d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 3 mL d'Et₂O. On obtient 320 mg de produit titre sous

20 forme d'une poudre blanche. Rdt : 65%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,66-0,73 (m, 3H, CH₂CH₃), 1,27-1,39 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,30-4,22 (m, 10H, CH₂+CH₂+2 x OCH₃), 6,97 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 8,56 (s, 1H, NH).

1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIad.

25

En remplaçant dans l'exemple (XVIIac) le n-Pr-I par le Bn-Br on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,53-3,77 (m, 8H, CH₂+2xOCH₃), 4,90-5,36 (m, 2H, CH₂), 6,98-7,29 (m, 7H Ar), 8,61 (t, J=5,6, 1H, NH).

30 **7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIae.**

En remplaçant dans l'exemple (XVIIaa) le chlorhydrate de glycinate de méthyle par le chlorhydrate d'alaninate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :

45%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,47 (d, J = 6,6, 3H, 3-CH₃), 3,40 (s, 3H, 1-CH₃), 3,92-3,97 (m, 7H, 3-CH + 2xOCH₃), 6,13 (d, J = 4,9, 1H échangeable, NH), 6,66 (s, 1H Ar), 7,33 (s, 1H Ar).

5 **5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (XVIIIaa).**

Chauffer en tube scellé pendant ¾ d'heure à 125°C une solution de 100 mg (0,40 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa), 280 µL de diméthylaniline, 800 µL de POCl₃, dans 10 mL de CHCl₃ anhydre.

- 10 Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 3 g de silice et 5 mL de CH₂Cl₂. Ajouter à 0°C, 1 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 1 puis, AcOEt). Triturer dans 1 mL d'Et₂O. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de pentane. On obtient 93 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 87%.
¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH₃), 3,77 (s large, 1H de CH₂), 3,99 (s,
15 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,65 (s large, 1H de CH₂), 6,71 (s, 1H Ar), 7,22 (s, 1H Ar).

5-chloro-7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, XVIIIab.

20

En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) la 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa) par la 7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIae) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 78%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,67 (d, J = 6,6, 3H, 3-CH₃), 3,44 (s,
25 3H, 1-CH₃), 3,68 (q, J = 6,6, 1H, 3-CH), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H Ar), 7,21 (s, 1H Ar).

1-benzyl-5-chloro-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépine-2-one, XVIIIac.

- 30 En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) la 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa) par la 1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIad), on obtient de la même manière le produit titre.

Rdt : 53%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 3,70-3,96 (m, 7H, CH + 2xOCH₃), 4,65-4,78 (m, 1H CH), 5,09-5,12 (m, 2H, CH₂), 6,70 (s, 1H Ar), 7,15-7,39 (m, 6H Ar).

5-chloro-7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, XVIIIad.

5

En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) le 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa) par le 7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIac), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 34%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 0,81-0,89 (m, 3H, CH₂CH₃), 1,46-1,61 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,50-3,74 (m, 2H, 2xCH), 3,98 (s, 6H, 2xOCH₃), 4,22-4,66 (m, 2H, 2xCH), 6,77 (s, 1H Ar), 7,30 (s, 1H Ar).

10

3.2. Synthèse des Produits de Formule (II)

15 Les composés suivants ont été synthétisés :

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaa.

7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIab

20 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIac

7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIad

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIae

25 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIaf

5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIag

5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIah

5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIai

30 7,8-diméthoxy-5-(4-*N,N*-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIaj.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIak

7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIal

7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
IIam

5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIan

5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-
5 one IIao

7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-
one IIap

5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaq

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIar

10 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
one IIas.

7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIat.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIau.

15 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIav.

7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
IIaw.

5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
20 IIax.

5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
one IIay

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIaz.

25

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaa.

Chauffer à 115°C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 200 mg (0,74
mmole) de 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
30 **XVIIIaa**, 109 mg (0,89 mmole) d'acide benzène boronique, 182 mg (0,86 mmole) de
K₃PO₄, 23 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) dans 5 mL de
DMF. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d'H₂O et extraire 3 fois
avec 50 mL d'Et₂O. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Purifier par

chromatographie (AcOEt). Recrystalliser dans EtOH. On obtient 122 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 53%. F : 109-112°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J_{AB} = 10,2, 2H, CH₂), 6,71 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,47 (m, 3H Ar), 7,64-7,68 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIab.

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 3,4-diméthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 82%. F : 130-133°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,27 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,8, 2H, CH₂), 6,78-6,85 (m, 3H Ar), 7,04-7,09 (m, 1H Ar), 7,42-7,43 (m, 1H Ar).

5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIac.

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide benzo[b]thiophène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 83%. F : 136-138°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (système AB, Δδ = 0,93, J_{AB} = 10,7, 2H, CH₂), 6,80 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,31-7,42 (m, 3H Ar), 7,69-7,89 (m, 2H Ar).

7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIad

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 4-fluorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 201-202°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,30 (s, 3H, NCH₃), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,11 (système AB, Δδ = 0,79, J_{AB} = 10,6, 2H, CH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,08-7,66 (m, 4H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIae

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (pyrid-4-yl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3-dioxolaborolane on obtient de la même manière le produit titre.

- 5 Rdt : 25%. F : 170-172°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,34 (s, 3H, NCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (système AB, Δδ = 0,81, J_{AB} = 10,5, 2H, CH₂), 6,73 (s, 1H Ar), 7,58 (d, 2H Ar, J = 6,1), 8,72 (d, 2H Ar, J = 5,9).

- 10 **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIaf.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 3, 5 bis trifluorométhylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :

- 15 20 %. F : 180-182°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,44 (s, 3H, NCH₃), 3,76-3,88 (m, 4H, 1HCH₂ + OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 4,89 (m, 1HCH₂), 6,61 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,98 (s, 1H Ar), 8,19 (s, 2H Ar).

5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one

- 20 **IIag.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 2-benzo[b]furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. F :

- 25 139-141°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,41 (système AB, Δδ = 1,03, J_{AB} = 10,3, 2H, CH₂), 6,80 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,14-7,65 (m, 5H Ar).

5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIah.

- 30 En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 2-furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. F : 172-173°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H,

OCH₃), 4,28 (système AB, $\Delta\delta = 0,98$, $J_{AB} = 10,5$, 2H, CH₂), 6,50-6,54 (m, 1H Ar), 6,74-6,77 (m, 2H Ar), 7,07 (s, 1H Ar), 7,59-7,61 (m, 1H Ar).

5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one

5 **IIai.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 4-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. F : 175-176°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 2,63 (s, 3H, CH₃CO), 3,42 (s, 3H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (système AB, $\Delta\delta = 1,03$, $J_{AB} = 10,3$, 2H, CH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,86 (système AB, $\Delta\delta = 0,23$, $J_{AB} = 8,08$, 4H Ar).

15 **7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIaj.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 4-N,N-diméthylaminobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. F : >290°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,02 (s, 6H, NCH₃), 3,38 (s, 3H, NCH₃), 3,74-3,78 (m, 4H, 1HCH₂ + OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,67-4,71 (m, 1HCH₂), 6,66-6,81 (m, 4H Ar), 7,54-7,64 (m, 2H Ar). Masse : (M+H)⁺ = 354,23.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIak.

25 En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 2-thiophène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 66%. F : 180-182°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,24 (système AB, $\Delta\delta = 0,91$, $J_{AB} = 10,8$, 2H, CH₂), 6,77 (s, 1H Ar), 7,05-7,49 (m, 4H Ar).

30

7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIal.

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 3-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. F : 99-102°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,7, 2H, CH₂), 6,73 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 6,99-7,35 (m, 4H Ar).

7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIam.

10 En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 2-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. F : 153-154°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH₃), 3,57 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (système AB, Δδ = 0,99, J_{AB} = 10,7, 2H, CH₂), 6,53 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 6,86-7,51 (m, 4H Ar).

15

5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIan.

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (1-*tert*-butyloxycarbonylindole)-5-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 21%. F : 148-151°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (système AB, Δδ = 0,85, J_{AB} = 10,9, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,10-7,76 (m, 5H Ar), 9,50 (s large, 1H échangeable, NH).

25 **5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIao.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (6-benzyloxynaphthalène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. F : 143-146°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,6, 2H, CH₂), 5,21 (s, 2H, CH₂), 6,78 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,33-8,02 (m, 11H Ar).

30

7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIap.

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (6-méthoxynaphthalène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 40%. F : 193-194°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,6, 2H, CH₂), 6,79 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,16-8,00 (m, 6H Ar).

5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaq.

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (1-tert-butyloxycarbonylindole)-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 21%. F : 146-148°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,39 (s, 3H, NCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (système AB, Δδ = 0,87, J_{AB} = 10,8, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,12-7,65 (m, 5H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIar

Chauder à 110°C en tube scellé, un mélange de 100 mg (0,37 mmole) de 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one XVIIIaa et de 300μl (3 mmole) de pipéridine dans 10 mL d'EtOH pendant 48 heures. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂ 50/ AcOEt 40/ EtOH 10). Triturer dans l'hexane, filtrer, sécher. On obtient 70mg d'une poudre beige. Rdt : 60%. F = 125-127°C. ¹H-RMN (200MHz, DMSO) : δ 1,63-1,70 (m, 6H, 3 x CH₂), 3,20-3,23 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,37 (s, 3H, NCH₃), 3,91 (système AB, Δδ = 0,71, J_{AB} = 11,5, 2H, 3-CH₂), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,73 (s, 1H Ar), 6,99 (s, 1H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIas.

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (E)-2-phényléthényl boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,26 (système AB, Δδ = 0,93, J_{AB} = 10,6, 2H, CH₂), 6,77 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H, =CHPh), 7,12 (s, 2H, =CH + 1H Ar) 7,34-7,51 (m, 5H Ar). Masse : (M+H)⁺ = 337,21.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIat.

10

Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 240mg (0,89 mmole) 5-chloro-7, 8-diméthoxy-1-méthyl-1, 3-dihydro-1, 4-benzodiazépin-2-one **XVIIIaa** dans 7 ml de CH₃CN, 17 mg (0,1 mmole) de PdCl₂, 30 mg (0,16 mmole) de CuI. Laisser 5 min sous agitation, puis ajouter 68 mg (0,23 mmole) de PPh₃, 185 µl de Net₃ et 150. µl de phénylacétylène. Chauffer le mélange à 55°C pendant 3h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1, puis AcOEt). Recristalliser dans l'EtOH. Rdt : 45%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,33 (s, 3H, NCH₃), 3,70-3,91 (m, 7H, 1HCH₂ + 2OCH₃), 4,50-5,60 (m, 1HCH₂), 7,06 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar), 7,48-7,68 (m, 5H Ar). Masse : (M+H)⁺ = 335,16.

20

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, IIau.

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 2-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 139-141°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,99 (s, 3H, CH₃), 3,44 (s, 3H, NCH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (système AB, Δδ = 0,99, J_{AB} = 10,3, 2H, CH₂), 6,46 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,15-7,41 (m, 4H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIav.

En remplaçant dans l'exemple **IIar** la pipéridine par la tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléine on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. F : 154-157°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 2,70-3,10 (m, 2H, CH₂), 3,23 (s, 3H, NCH₃), 3,41-3,54 (m, 3H, 1CH₂ + 1HCH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,88(s, 3H, OCH₃), 3,98 - 4,01 (m, 1HCH₂), 4,33 - 4,44 (m, 2H, CH₂), 6,97 (s, 1H Ar), 7,02 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 4H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 366,19.

10 **7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, IIaw.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 4-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 163-165°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,39 (s, 3H, NCH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,5, 2H, CH₂), 6,74-6,93 (m, 4H Ar), 7,59 (s, 1H Ar), 7,63 (s, 1H Ar).

20 **5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIax.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 3-bromobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,33 (s, 3H, NCH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,23 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10, 2H, CH₂), 6,72 (s, 1H Ar), 7,12 (s, 1H Ar), 7,37-7,80 (m, 4H Ar).

30 **5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIay.**

Chauffer à 115°C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,26 mmole) de 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIax**, 38 mg (0,31 mmole) d'acide benzène boronique, 63 mg (0,30 mmole) de K₃PO₄, 9 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) dans 1

mL de DMF. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d'H₂O et extraire 3 fois avec 50 mL d'Et₂O. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hex 1). Recristalliser dans EtOH. On obtient 13 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 13%. F : 127°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (système AB, Δδ = 1,00, J_{AB} = 10,5, 2H, CH₂), 6,78 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,90 (m, 9H Ar).

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIaz.

Laisser sous agitation un mélange de 80 mg (0,24 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 132, 15mg de Pd/C à 10% en poids dans 5 ml de MeOH et 5ml de CH₂Cl₂ sous 70 psi d'H₂ pendant 48h. Filtrer la suspension sur célite, rincer 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1, puis AcOEt). Rdt : 5%. F : 112-115°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 2,95-3,07 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,28 (s, 3H, NCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (système AB, Δδ = 0,96, J_{AB} = 10,2, 2H, CH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,15-7,25 (m, 5H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 339,15

EXEMPLE 4 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE II
SELON L'INVENTION SELON UNE DEUXIEME VOIE

25

4.1. Synthèse des Intermédiaires.

2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène XIXaa.

30

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 10 g (59 mmole) de 2-éthoxy-5-nitrophénol dissout dans 125 mL de DMF, sur une solution de 2,6 g (65 mmole) de

NaH à 60% dans l'huile dissout dans 125 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 5,2 mL (65 mmoles) de EtI à 0°C. Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 1,5 L d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 3 fois avec 100 mL d'eau puis 1 fois avec 100 mL de pentane. On obtient 9,8 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 93%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,52 (t, 3H, -CH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,20 (q, 2H, OCH₂), 6,91 (d, 1H Ar), 7,75 (d, 1H Ar), 7,91 (dd, 1H Ar).

1,2-diéthoxy-4-nitrobenzène XIXab.

10

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 20 g (0,13 moles) de 4-nitrobenzène-1,2-diol dissout dans 150 mL de DMF, sur une solution de 11,35 g (0,28 moles) de NaH à 60% dans l'huile dissout dans 150 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 5,2 mL (65 mmoles) de EtI à 0°C.

15 Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 2 L d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 3 fois avec 100 mL d'eau puis 1 fois avec 100 mL de pentane. On obtient 20,4 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 76%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,47-1,53 (m, 6H, 2 fois -CH₃), 4,14-4,20 (m, 4H, 2 fois OCH₂), 6,88 (d, 1H Ar), 7,74 (d, 1H Ar), 7,89 (dd, 1H Ar).

20

3-éthoxy-4-méthoxyaniline XXaa.

Laisser sous pression d'hydrogène (Patm) pendant 12h, 5 g de 2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène (XIXaa), 500 mg de palladium à 10% sur charbon (10% en poids de produit à réduire), dans 200 mL de méthanol. Filtrer sur célite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Reprendre à l'éther et évaporer. On obtient 3,28 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche rosée. Rdt : 79%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,46 (t, 3H, -CH₃), 3,33 (s, 2H échangeable, -NH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (q, 2H, OCH₂), 6,22(d, 1H Ar), 6,28 (dd, 1H Ar), 6,71 (d, 1H Ar).

30

3,4-diéthoxyaniline XXab.

En remplaçant dans l'exemple XXaa le 2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène (XIXaa) par le 1,2-diéthoxy-4-nitrobène (XIXab) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1,36-1,46 (m, 6H, 2 fois $-\text{CH}_3$), 3,44 (s, 2H échangeable, $-\text{NH}_2$), 3,97-4,07 (m, 4H, 2 fois OCH_2), 6,19 (dd, 1H Ar), 6,23 (d, 1H Ar), 6,73 (d, 1H Ar).

(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIaa.

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 35 mL de tribromure de bore (1M/ CH_2Cl_2 , 35,8 mmol), 5 g de 3,4-diméthoxyaniline (32,6 mmol) dissout dans 30 mL de dichloroéthane, 6,7 mL de benzonitrile (65,2 mmol), et 4,79 g d' AlCl_3 (35,8 mmol). Agiter 30 minutes à température ambiante. Evaporer le dichlorométhane. Chauffer à reflux 12h. Laisser refroidir. Additionner 35 mL d' HCl 1M à 0°C , agiter à 75°C pendant une heure. Additionner 150 mL d'eau, et extraire par 3 fois 200 mL de CH_2Cl_2 . Sécher les fractions organiques sur Na_2SO_4 . Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 2). On obtient 6,1 g de produit titre sous forme d'une poudre jaune. Rdt : 73%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ 3,66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3,92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6,22 (s, 2H échangeable + 1H, 1H Ar + $-\text{NH}_2$), 6,95 (s, 1H Ar), 7,46-7,51 (m, 3H Ar), 7,61-7,64 (m, 2H Ar).

(2-amino-4-bromophényl)(4-bromophényl)méthanone XXIab.

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-bromoaniline, et le benzonitrile par le 4 bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 17%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : 6,18 (s, 2H échangeable, $-\text{NH}_2$), 6,76 (dd, 1H Ar), 6,97 (d, 1H Ar), 7,30 (t, 1H Ar), 7,61 (système AB, $\Delta\delta = 0,13$, $J_{AB} = 8,3$, 4H Ar).

(2-amino-5-iodophényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone XXIac.

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-iodoaniline, et le benzonitrile par le 3-trifluorométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le

produit titre. Rdt : 10%. ^1H -RMN (DMSO, 300MHz) : δ 6,41 (d, 2H Ar), 6,74 (m, 1H Ar), 7,06 (d, 1H Ar), 7,26-7,38 (m, 2H Ar), 7,55-7,58 (m, 1H Ar).

2-amino-3-bromo-4,5-diméthoxybenzophénone,XXIad

5

Ajouter goutte à goutte et à 0°C à une solution de 900mg (3,5 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIaa), dans 60 ml de DMSO, 15g d'HBr à 40% en poids dans l'eau. Chauffer à 60°C pendant 24h. Ajouter 400 ml d'H₂O et extraire avec 4 X 200 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO₄, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4). Rdt : 65%. ^1H -RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,59 (s, 2H, NH₂), 7,06 (s, 1H Ar), 7,47-7,65 (m, 5H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 335,98 + 337,98.

10

(2-amino-5-méthoxyphényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone XXIae.

15

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-méthoxyaniline, et le benzonitrile par le 3-trifluorométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%. ^1H -RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,70 (s, 3H, OCH₃), 6,18-6,24 (m, 2H Ar), 6,35 (s, 2H échangeable, -NH₂), 7,35-7,81 (m, 6H Ar).

20

(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(4-bromophényl)méthanone XXIaf.

25

En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 4-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 82%. ^1H -RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,67 (s, 3H, -OCH₃), 3,91 (s, 3H, -OCH₃), 6,20 (s, 2H échangeable + 1H, 1H Ar + -NH₂), 6,86 (s, 1H Ar), 7,55 (système AB, $\Delta\delta$ = 0,10, J_{AB} = 8,7, 4H Ar).

(2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIag.

30

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3,4-diéthoxyaniline (XXab). Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 4), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. ^1H -RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,32 (t, 3H, -CH₃),

1,48 (t, 3H, -CH₃), 3,85 (q, 2H, OCH₂), 4,10 (q, 2H, OCH₂), 6,19 (s, 1H Ar), 6,23 (s, 2H échangeable, -NH₂), 6,99 (s, 1H Ar), 7,42-7,62 (m, 5H Ar).

(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)(phényl)méthanone XXIah.

5

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. Le produit est utilisé tel quel.

10 **(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl)méthanone XXIai.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 3-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,70 (s, 3H, -OCH₃), 3,95 (s, 3H, -OCH₃), 6,23 (s, 1H Ar), 6,28 (s, 2H échangeable, -NH₂), 6,88 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar), 7,40 (s, 1H Ar), 7,53-7,59 (m, 1H Ar), 7,63-7,69 (m, 1H Ar), 7,78-7,80 (m, 1H Ar).

(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(2-bromophényl)méthanone XXIaj.

20 En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 2-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,60 (s, 3H, -OCH₃), 3,92 (s, 3H, -OCH₃), 6,20 (s, 1H Ar), 6,51 (s, 2H échangeable, -NH₂), 6,57 (s, 1H Ar), 7,29-7,42 (m, 3H Ar), 6,64-7,69 (m, 1H Ar).

25 **(2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIak.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-éthoxy-4-méthoxyaniline (XXaa). Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 4), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,52 (t, 3H, -CH₃), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 4,13 (q, 2H, OCH₂), 6,19(s, 2H échangeable, -NH₂), 6,20 (s, 1H Ar) 6,95 (s, 1H Ar), 7,43-7,64 (m, 5H Ar).

(2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIal.

En remplaçant dans l'exemple **XXIaa** la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-méthoxyaniline. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 3), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,15-6,20 (m, 2H Ar), 6,37 (s, 2H échangeable, -NH₂), 7,38-7,65 (m, 6H Ar).

(2-amino-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIam.

En remplaçant dans l'exemple **XXIaa** la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-méthoxyaniline. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 3), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,66 (s, 3H, OCH₃), 5,72 (s, 2H échangeable, -NH₂), 6,73 (d, 1H Ar), 6,96-7,02 (m, 2H Ar), 7,44-7,54 (m, 3H Ar), 7,67-7,70 (m, 2H Ar).

(2-amino-5-hydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIan.

Ajouter goutte à goutte à 400mg (1,55 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), 2,1 ml d'HBr à 40% en poids dans l'eau. Chauffer à 95°C pendant 12h. Ajouter à 0°C de l'ammoniaque jusqu'à PH = 8, 9. Ajouter 100 ml d'H₂O et extraire avec 3 X 100 ml de CH₂Cl₂. Sécher sur MgSO₄, évaporer le CH₂Cl₂ et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4 puis 1 / 1). Rdt : 45%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,92 (s, 3H, OCH₃), 6,20 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,42-7,61 (m, 5H Ar).

(2-amino-5-éthoxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIao.

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 300 mg (1,23 mmole) de (2-amino-5-hydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIan**), dans 5 ml de DMF, 50 mg (1,25 mmole) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter goutte à goutte à 0°C, 210 mg (1,35 mmole) d'iodure d'éthyle. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H₂O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt; sécher sur MgSO₄, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 1). Rdt : 85%. ¹H-RMN (CDCl₃,

300MHz) : δ 1,26–1,36 (m, 3H, OCH₂CH₃), 3,81–3,87 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 6,20 (s, 1H Ar), 6,96 (s, 1H Ar), 7,42–7,61 (m, 4H Ar).

5

4.2. Synthèse des Produits de formule XXII

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 10 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaa
8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIab
7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIac
7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIad.
7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
15 XXIIae
5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaf
7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIag
10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one XXIIah
7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIai
20 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaj
5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIak
5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIal
8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIam
8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIan
25 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIao
3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIap.
7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaq.
7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one XXIIar.
30 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
one XXIIas.
7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIat.

- (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIau.
(S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl XXIIav.
(S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5 XXIIaw
(S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide XXIIax.
(S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium XXIIay
10 7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaz
3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIba.
3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIbb.
5-phényl-7-éthoxy -8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbc
15
7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaa.

- Chauffer à reflux pendant 36 h et sous atmosphère inerte un mélange de 4,5 g (17,6 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIIaa), 5 g (36
20 mmole) de glycinate d'éthyle.HCl, et 30 ml de pyridine anhydre. Ajouter quatre fractions 2,5 g (18 mmol) de glycinate d'éthyle.HCl, toutes les six heures. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Verser 200 ml d'eau. Extraire par 3 fois 300 ml de dichlorométhane. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄ Purifier par chromatographie (AcOEt 3/Hexane 1/ 3% triéthylamine). Recristalliser dans EtOH/EtO₂.
25 On obtient 2.2 g de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 43%. F :248-250 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): δ 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (s, 2H, CH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,70 (s, 1H Ar), 7,27-7,59 (m, 5H Ar), 9,40 (s, 1H échangeable, -NH).

30

8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIab.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-4-bromophényl)(4-bromophényl) méthanone (**XXIab**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 3%. F : 299 °C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 4,18 (s, 2H, CH₂), 7,21 (d, 1H Ar), 7,35-7,46 (m, 5H Ar), 7,63-7,68 (m, 2H Ar), 10,65 (s, 1H échangeable, -NH).

7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIac.

10 En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-5-iodophényl)[3-(trifluorométhyl)phényl] méthanone (**XXIac**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 5%. F : 209°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 4,36 (s, 2H, CH₂), 6,92 (d, 1H Ar), 7,51-7,59 (m, 2H Ar), 7,76-7,89 (m, 4H Ar), 8,30 (s, 1H échangeable, -NH).

15

7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIad.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du leucinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 198-201°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 0,85-0,87 (m, 3H, CH₃), 1,03-1,05 (m, 3H, CH₃), 1,94-2,05 (m, 2H, CH₂), 2,3-2,4 (m, 1HCH₂), 3,62-3,68 (m, 1HCH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,63 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,37-7,58 (m, 5H Ar), 9,04 (s, 1H, NH).

25

7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIae.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-5-méthoxyphényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone (**XXIae**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. F : 197-199°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz): δ 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,16 (s, 2H, CH₂), 6,74 (s, 1H Ar), 7,23 (s, 1H Ar), 7,68-7,90 (m, 4H Ar), 10,41 (s, 1H échangeable, -NH).

30

5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaf.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(4-bromophényl) méthanone
(XXIaf), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. Rdt : 73%. ¹H-RMN
(CDCl₃, 200MHz) : δ 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (s, 2H, CH₂), 6,78
(s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,50 (système AB, Δδ = 0,08, J_{AB} = 8,3, 4H Ar), 8,75 (s,
1H échangeable, -NH).

10

7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIag.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag),
on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. F : 233-236°C. ¹H-RMN
(CDCl₃, 200MHz) : δ 1,39 (t, 3H, CH₃), 1,54 (t, 3H, CH₃), 3,94 (q, 2H, OCH₂), 4,18 (q,
2H, OCH₂), 4,35 (s, 2H, CH₂), 6,66 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,36-7,63 (m, 5H Ar),
9,51 (s, 1H échangeable, -NH).

10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one XXIIah.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par (7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)(phényl)
méthanone (XXIah), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 15%. F :
263-265°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 4,21-4,49 (m, 6H, -OCH₂CH₂O- + CH₂),
6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,32-7,58(m, 5H Ar), 8,37 (s, 1H échangeable, -NH).

30

7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIai.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag),
ainsi que le glycinate d'éthyle.HCl par l'analilate de méthyl.HCl, on obtient de la même

manière le produit titre. Rdt : 13%. F : 195-198 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): δ 1,39 (t, 3H, CH₃), 1,54 (t, 3H, CH₃), 1,77 (d, 3H, CH₃), 3,80 (q, 1H, CH), 3,94 (q, 2H, OCH₂), 4,18 (q, 2H, OCH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,36-7,63 (m, 5H Ar), 9,10 (s, 1H échangeable, -NH).

5

3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaj.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag), ainsi que le glycinate d'éthyle.HCl par le phénylanalilate de méthyl.HCl, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 19%. F : 110-112 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): δ 1,38 (t, 3H, CH₃), 1,55 (t, 3H, CH₃), 3,61-3,66 (m, 2H, CH₂), 3,82-3,98 (m, 3H, CH + OCH₂), 4,18 (q, 2H, OCH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,25-7,57 (m, 10H Ar), 8,65 (s, 1H échangeable, -NH).

15

5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIak.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl)méthanone (XXIai), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 256-258 °C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (s, 2H, CH₂), 6,69 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,37-7,45 (m, 2H Ar), 7,67-7,73 (m, 2H Ar), 10,34 (s, 1H échangeable, -NH).

25

5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIal.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(2-bromophényl)méthanone (XXIaj), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 27%. F : 280-281 °C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,49 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (s, 2H, CH₂), 6,33 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,36-7,42 (m, 1H Ar), 7,49-7,51 (m, 2H Ar), 7,63-7,65 (m, 1H Ar), 10,43 (s, 1H échangeable, -NH).

30

8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIam.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl) méthanone
(XXIak), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. ¹H-RMN (CDCl₃,
300MHz): δ 1,54 (t, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,17 (q, 2H, OCH₂), 4,33 (s, 2H,
CH₂), 6,58 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,40-7,47 (m, 3H Ar), 7,58-7,61 (m, 3H Ar),
8,47 (s, 1H échangeable, -NH).

10

8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIan.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIal), on
obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%. F : 174-176°C. ¹H-RMN (CDCl₃,
200MHz): δ 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (s, 2H, CH₂), 6,63-6,72 (m, 2H Ar), 7,20-7,56 (m,
6H Ar), 9,33 (s, 1H échangeable, -NH).

20

7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIao.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIam), on
obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 220-222°C. ¹H-RMN (CDCl₃,
200MHz): δ 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,32 (s, 2H, CH₂), 6,78 (m, 1H Ar), 7,01 (m, 2H Ar),
7,33-7,48 (m, 3H Ar), 7,56-7,60 (m, 2H Ar), 8,86 (s, 1H échangeable, -NH).

25

3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIap

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le
chlorhydrate du phénylalaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.
Rdt : 55%. F : 216-218°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz): δ 3,37-3,49 (m, 2H, CH₂),
3,58-3,71 (m, 4H, 1CH + OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,65 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar),
7,22-7,48 (m, 10H Ar), 10,40 (s, 1H, NH).

30

7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaq

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le
5 chlorhydrate de l'alaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :
50%. F : 247-248°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,52-1,55 (m, 3H, CH₃), 3,62-3,65
(m, 4H, 1CH + OCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,43-7,56
(m, 10H Ar), 10,30 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 311,12.

10 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIar.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le
dichlorhydrate de l'histidinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.
15 Rdt : 5%. F : 195°C, dégradation. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,30-3,35 (m, 2H,
CH₂), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,70-3,76 (m, 1H, CH), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H Ar),
6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Imidazole), 7,47-7,53 (m, 5H Ar), 7,70 (s, 1H Imidazole),
10,37 (s, 1H, NH), 12,40 (s large, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 377,15.

20 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIas.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le
dichlorhydrate du tryptophanate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.
25 Rdt : 10%. F : 180-185°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,44-3,57 (m, 5H, 1CH₂ +
OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,35-4,41 (m, 1H, CH), 6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar),
6,97-7,07 (m, 2H Ar), 7,21-7,63 (m, 7H Ar), 10,37 (s, 1H, NH), 10,83 (s, 1H, NH
Indole). Masse : (M + H)⁺ = 426,19.

30 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIat.

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du méthionate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 15%. F : 126-128°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 2,04 (s, 3H, SCH₃), 2,49-2,51 (m, 2H, SCH₂), 2,59-2,72 (m, 2H, CH₂), 3,57-3,62 (m, 4H, 1CH + OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 6,68 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,42-7,54 (m, 5H Ar), 10,37 (s, 1H, NH).
5 Masse : (M + H)⁺ = 371,12.

**(S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
XXIIau.**

10

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du L-phénylalaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 50%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,28-3,45 (m, 2H, CH₂), 3,55-3,68 (m, 4H, 1CH + OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 6,61 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,15-7,43 (m, 10H Ar), 10,34 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 387,14.

15

(S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl XXIIav.

20 En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du 377 lysine Z on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 95-98°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 1,26-1,44 (m, 4H, 2CH₂), 1,95-1,97 (m, 2H, CH₂), 2,95-3,03 (m, 2H, CH₂), 3,31-3,35 (m, H, CH), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,95 (s, 2H, CH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,20-7,29 (m, 6H, 1NH + 5H Ar), 7,39-7,47 (m, 5H Ar), 10,29 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 502,25.

25

(S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaw.

30 Laisser sous agitation un mélange de 60 mg (0,12 mmole) de (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl (XXIIav), 6 mg de Pd/C à 10% en poids dans 10 ml de MeOH sous atmosphère d'H₂ à température et pression ambiante pendant 24h. Filtrer la suspension sur célite, rincer

avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt puis AcOEt 5/ CH₂Cl₂ 4/ EtOH 1). Rdt : 68%. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,55-1,63 (m, 4H, 2CH₂), 1,98-2,09 (m, 2H, CH₂), 2,75-2,81 (m, 2H, CH₂), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,69-3,74 (m, H, CH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,67 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar),
5 7,41-7,53 (m, 5H Ar), 8,26 (s large, 2H, NH₂), 10,37 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 368,21.

(S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide XXIIax.

10

Ajouter à une solution de 20 mg (0,054 mmole) de (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaw), 11 mg (0,135 mmole) de pyridine dans 2 ml de CH₂Cl₂, 6,5 mg (0,065mmole) d'anhydride acétique goutte à goutte. Laisser sous agitation 24h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur
15 silice (AcOEt puis AcOEt 5/ CH₂Cl₂ 4/ EtOH 1). Rdt : 98%. F : 82-84°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,45-1,66 (m, 4H, 2CH₂), 1,97 (s, 3H, COCH₃), 2,22-2,27 (m, 2H, CH₂), 3,25-3,35 (m, 2H, CH₂), 3,53-3,57 (m, H, CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 5,76 (s large, 1H, AcNH), 6,57 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,39-7,58 (m, 5H Ar), 8,07 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)⁺ = 410,21.

20

(S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium XXIIay.

Ajouter à une solution 14 mg (0,04 mmole) de 1H-pyrazole-1-[N, N'-bis(ter-butoxycarbonyl)carboxamide] dans 1ml de CH₃CN anhydre, 20 mg (0,054 mmole) de
25 (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaw). Laisser sous agitation 12h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hex 4). Ajouter 2 ml de TFA à 0°C et agiter 3h à température ambiante. Evaporer le TFA, reprendre à l'AcOEt, enlever le surnageant, triturer dans l'Et₂O,
30 sécher. Rdt : 30%. Masse : (M + H)⁺ = 410,15.

7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaz.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylglycinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 202-204°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,62-3,78 (m, 4H, CH + OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 6,61 (s, 1H Ar), 6,66 (s, 1H Ar), 7,24-7,50 (m, 10H Ar), 9,14 (s, 1H, NH).

3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIba.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone **XXIak** et le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylglycinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 168-169°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,38-1,42 (m, 3H, CH₃), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,98-4,18 (m, 2H, CH₂), 4,76 (s, 1H, CH), 6,78 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,38-7,58 (m, 10H Ar), 10,49 (s, 1H, NH).

3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbb.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIak**), et le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylalalinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 190-193°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,33-1,39 (m, 3H, CH₃), 3,36-3,64 (m, 3H, CH + CH₂Bn), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,95-4,10 (m, 2H, CH₂), 6,59 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,21-7,44 (m, 10H Ar), 10,36 (s, 1H, NH).

5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbc.

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-5-éthoxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIao**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,36-1,44 (m, 3H, CH₃), 3,88-

4,00 (m, 5H, OCH₂ + OCH₃), 4,30-4,42 (m, 2H, CH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,44-7,58 (m, 10H Ar), 8,88 (s, 1H, NH).

5 4.3. Synthèse des Produits de formule II

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 10 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIba
3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, IIbb
1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbc
15 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbd
7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbe
7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbf
7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbg
7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
20 one IIbh
éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate IIbi
1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbj
1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbk
5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbl
25 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIbm
5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIbn
tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-
30 yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate IIbo
5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIbp
3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one IIbq

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbr
- 3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbs
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbt
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbu
- éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate IIbv
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbw
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbx
- 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIby
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2-yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbz
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca
- (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétonitrile IIcb
- 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcc
- 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcd
- 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide IIcf
- 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcg
- 3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIch

- [(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide IICI
- 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICj
- 5 3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICk
- 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICl
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide IICm
- 10 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICn
- 3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICo
- 15 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IICp
- 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICq
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICr
- 20 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide IICs
- 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICt
- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICu
- 25 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICv
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide IICw
- 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICx
- 30 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICy

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iicz
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iida
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdb
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdc
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdd
- 10 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIde
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IIdf
- 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IIdg
- 15 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide IIdh
- 3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdi
- 20 (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdj.
- 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdk.
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdl
- 25 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdm

5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIba.

- 30 Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 100 mg (0,267 mmoles) de 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), dans 2 mL de DMF anhydre, 48 mg (0,35 mmoles) de K₂CO₃. Après 30 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 25 µL (0.4

mmoles) de MeI. Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 30 mL d'eau. Extraire par 3 fois 30 ml d'EtO₂. Sécher les fractions organiques sur Na₂SO₄. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 1). Recristalliser dans EtO₂. On obtient 78 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 73%. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) :

5 δ 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (système AB, Δδ = 1,014, J_{AB} = 10,7, 2H, CH₂), 6,65 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,54 (s, 4H Ar).

3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbb

10

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIbb), et l'iodure de méthyl par l'iodure d'éthyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. F : 228-230°C. ¹H-

15 RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,03-1,08 (m, 3H, NCH₂CH₃), 1,50-1,54 (m, 3H, OCH₂CH₃), 3,59-3,65 (m, 3H, 1HNCH₂ + CH₂Bn), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,77-3,83 (m, 1H, 1CH), 4,12-4,18 (m, 2H, OCH₂), 4,30-4,41 (m, 1H, 1HNCH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,22-7,59 (m, 10H Ar).

20 **1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbc.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaa), et le MeI par le bromure de benzyle, on obtient de la

25 même manière le produit titre. Rdt : 64 %. F : 148-149°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,38 (système AB, Δδ = 0,96, J_{AB} = 10,0 2H, CH₂), 5,15 (système AB, Δδ = 0,70, J_{AB} = 15,4, 2H, -NCH₂), 6,56 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,07-7,46 (m, 10H Ar).

30 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbd.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-

1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62 %. F : 86-88°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,15 (t, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (système AB, Δδ = 0,61, J_{AB} = 13,9, 2H, -NCH₂), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J_{AB} = 9,98, 2H, CH₂), 6,71 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,40-7,69 (m, 5H Ar).

7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbe.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**), et le MeI par le bromure de (n)-propyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33 %. F : 136-138°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,48 (m, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,94 (système AB, Δδ = 0,87 J_{AB} = 13,4, 2H, -NCH₂), 4,28 (système AB, Δδ = 0,97, J_{AB} = 10,26, 2H, CH₂), 6,68 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,66 (m, 5H Ar).

7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbf.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 28 %. F : 116-118°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,40 (t, 3H, CH₃), 1,56 (t, 3H, CH₃), 3,42 (s, 3H, NCH₃), 3,97 (q, 2H, OCH₂), 4,21 (q, 2H, OCH₂), 4,33 (système AB, Δδ = 0,98 J_{AB} = 10,5, 2H, CH₂), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,42-7,70 (m, 5H Ar).

7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbg.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 59 %. F : 99-102°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,11 (t, 3H, CH₃), 1,36 (t, 3H, CH₃), 1,53 (t, 3H, CH₃), 3,93 (q, 2H, OCH₂), 3,97

(système AB, $\Delta\delta = 0,67$, $J_{AB} = 14,0$, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4,17 (q, 2H, OCH_2), 4,28 (système AB, $\Delta\delta = 0,96$, $J_{AB} = 10,0$, 2H, CH_2), 6,68 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,38-7,64 (m, 5H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbh.**

Ajouter goutte à goutte à -78°C et sous atmosphère inerte, à une solution 920 μl (1,84 mmole) de LDA 2M / THF dans 5 ml de THF anhydre, une solution de 300 mg (0,92 mmole) de 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), dans 2 ml de THF. Laisser revenir à température ambiante pendant 30 min. Ajouter goutte à goutte à -30°C une solution de 220 mg (1,01 mmole) de bromure de 2-nitrobenzyl dans 2 ml de THF. Laisser sous agitation 12h à température ambiante. Ajouter 1 ml d' H_2O . Evaporer le THF. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4, 1 / 1, puis AcOEt). Recristalliser dans EtOH / cHex.. Rdt : 35%. F : $158-160^\circ\text{C}$. ^1H -RMN (DMSO, 300MHz) : δ 0,87-0,91 (m, 3H, CH_3), 3,61-3,99 (m, 10H, $\text{NCH} + \text{CHCH}_2 + 2\text{OCH}_3$), 4,35-4,40 (m, 1H, NCH), 6,60 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,37-7,90 (m, 9H Ar). Masse : $(\text{M} + \text{H})^+ = 460,88$.

20 **éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate IIbi.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIag), et le MeI par le bromoacétate d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55 %. F : $160-162^\circ\text{C}$. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,21 (t, 3H, CH_3), 1,36 (t, 3H, CH_3), 1,50 (t, 3H, CH_3), 3,88-4,26 (m, 7H, 3 fois $\text{OCH}_2 + 1\text{H CH}_2$), 4,49 (système AB, $\Delta\delta = 0,17$, $J_{AB} = 17,4$, 2H, $-\text{NCH}_2$), 4,80 (m, 1H CH_2), 6,71 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,27-7,69 (m, 5H Ar).

30

1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbj.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), et le MeI par le bromure de benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32 %. F : 158-160°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) :
5 δ 1,33 (t, 3H, CH₃), 1,40 (t, 3H, CH₃), 3,84-3,95 (m, 3H, OCH₂ + 1H CH₂) 4,04 (q, 2H OCH₂), 4,87 (m, 1H CH₂), 5,15 (système AB, Δδ = 0,74, J_{AB} = 15,4, 2H, -NCH₂), 6,58 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,07-7,46 (m, 10H Ar).

1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbk.

10

Ajouter gouttes à gouttes, à 0°C et sous atmosphère inerte, 0,68 mL d'une solution à 1M/CH₂Cl₂ de BBr₃ (0,68 mmols), sur 200 mg (0,62 mmols) de 7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbg**) dans 5 mL de dichlorométhane. Agiter 12 heures à température ambiante. Quencher à 0°C avec du méthanol. Evaporer à
15 sec. Triturer à nouveau, évaporer. Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans EtO₂/pentane. On obtient 30 mg de produit titre sous forme d'une poudre jaune. Rdt : 16 %. F : 230-231°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,96 (t, 3H, CH₃), 3,80 (système AB, Δδ = 0,54, J_{AB} = 13,7, 2H, -NCH₂), 4,05 (système AB, Δδ = 0,72, J_{AB} = 10,0, 2H, CH₂), 6,52 (s, 1H Ar), 6,91 (s, 1H Ar), 7,42-7,55 (m, 5H Ar), 9-10,5 (bosse,
20 2H, 2 fois -OH).

5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbl.

25 En remplaçant dans l'exemple **IIba** le MeI par le iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76 %. F : 93-95°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (système AB, Δδ = 0,54, J_{AB} = 14,2, 2H, -NCH₂), 4,25 (système AB, Δδ = 0,98, J_{AB} = 10,3, 2H, CH₂), 6,63 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,53 (s, 4H Ar).

30

5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbm.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIak**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 17 %. F : 122-126°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,14 (s, 3H, CH₃), 3,79-3,85 (m, 4H, 1H CH₂ + OCH₃), 3,99 (système AB, Δδ = 0,62, J_{AB} = 13,9, 2H, -NCH₂), 4,04 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (m, 1H, CH₂), 6,65 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,26-7,31 (m, 2H Ar), 7,52-7,62 (m, 2H Ar), 7,86 (s, 1H Ar).

10 **5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbn.**

Agiter 12 heures, sous atmosphère inerte à 50°C, un mélange de 100 mg (0.27 mmols) de 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbl**), 194mg de [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène (1,3 mmols), 9,0 mg de CuI, 5,2 mg de PdCl₂, 18,0 mg de PPh₃, 0,5 mL de TEA, 2 mL de CH₃CN. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hex 1). Recristalliser dans EtO₂/pentane. Rdt : 37%. F : 64-66°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,12 (s, 3H, CH₃), 3,72-3,83 (m, 4H, 1H CH₂ + OCH₃), 4,00 (système AB, Δδ = 0,63, J_{AB} = 13,5, 2H, -NCH₂), 4,03 (s, 3H, OCH₃), 4,43 (s, 2H, OCH₂), 4,69 (m, 2H, ≡C-CH₂), 4,77 (m, 1H, OCH₂), 6,65 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,27-7,63 (m, 9H Ar).

tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate IIbo.

25

En remplaçant dans l'exemple **IIbn**, le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le tert-butyl-prop-2-ynylcarbamate, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. F : 95-97°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,47 (m, 9H, CH₃), 3,72-3,78 (m, 4H, 1H CH₂ + OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (système AB, Δδ = 0,64, J_{AB} = 13,5, 2H, -NCH₂), 4,16 (m, 2H, ≡C-CH₂), 4,81 (m, 1H, OCH₂), 4,88 (s, 1H, -NH), 6,62 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,59 (m, 4H Ar).

30

5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbp.

Chauder à 90 °C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,27
5 mmoles) de 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one (IIbl), 35 mg (0,30 mmole) d'acide benzène boronique, 215 µL
d'une solution de Na₂CO₃ 2M, 25 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd
(0) et 250 µL d'EtOH dans 5 mL de toluène dégazé. Laisser revenir à température
ambiante. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans
10 Et₂O. On obtient 62 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 52%. F :
149-150°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,95
(système AB, Δδ = 0,57, J_{AB} = 13,7, 2H, -NCH₂), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (système
AB, Δδ = 0,99 J_{AB} = 10,0, 2H, CH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,37-7,75 (m, 9H
Ar).

15

**3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIbq.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-
20 chlorobenzyl, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 78-81°C.
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH₃), 3,54 (s, 1H, CH), 3,56 (s, 2H, CH₂),
3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (système AB, Δδ = 0,75, J_{AB} = 13,7, 2H, -
NCH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,23-7,32 (m, 4H Ar), 7,39-7,45 (m, 3H Ar),
7,55-7,58 (m, 2H Ar).

25

**1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIbr.**

En remplaçant dans l'exemple IIbn le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le
30 phénylacétylène, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. F : 166-
168°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,16 (s, 3H, CH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s,
3H, OCH₃), 4,02 (système AB, Δδ = 0,65, J_{AB} = 13,9, 2H, -NCH₂), 4,32 (système AB,

$\Delta\delta = 0,98$, $J_{AB} = 10,5$, 2H, CH_2), 6,70 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,37-7,70 (m, 9H Ar).

3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

5 **Iibs.**

En remplaçant dans l'exemple **Iibh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure d'allyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 46%. F : 176-179°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,11 (s, 3H, CH_3), 3,02-3,09 (m, 2H $=\text{CH}_2$), 3,60-3,73 (m, 2H, CH + 1H $-\text{NCH}_2$), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (s, 3H, OCH_3), 4,32-4,50 (m, 1H, $-\text{NCH}_2$), 5,08-5,25 (m, 2H, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 5,94-6,14 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6,73 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,42-7,49 (m, 3H Ar), 7,64-7,69 (m, 2H Ar).

15 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iibt.**

En remplaçant dans l'exemple **Iibh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de propargyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 161-163°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH_3), 3,11-3,18 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3,59-3,86 (m, 6H, $\text{OCH}_3 + \equiv\text{CH} + 1\text{H } \text{NCH}_2 + \text{CH}$), 3,97 (s, 3H, OCH_3), 4,35-4,42 (m, 1H, NCH_2), 6,71 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,39-7,42 (m, 3H Ar), 7,62-7,66 (m, 2H Ar).

25 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iibu.**

Laisser sous pression d'hydrogène (P_{atm}) pendant 48h, 80 mg de 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**Iibp**), 16 mg de palladium à 10% sur charbon (20% en poids de produit à réduire), dans 30 mL de méthanol et 1 mL de CH_2Cl_2 . Filtrer sur cellite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane .1). Recristalliser à l'éther. On obtient 28 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 35%. F : 148-150°C ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,27 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,00 (s, 4H, 2 fois $-\text{CH}_2$), 3,37-3,40 (m, 2H, CH_2), 3,45-3,65 (m, 4H, $-\text{OCH}_3 +$

1H NCH₂), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,21-4,48 (m, 1H, NCH₂), 6,22 (d, 1H Ar), 6,77 (d, 1H Ar), 7,19-7,39 (m, 9H Ar).

5 éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzo diazépín -3-yl)acétate **IIbv**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure d'acétate d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 11%. F : 116-118°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,32 (s, 3H, CH₃), 3,13-3,25 (m, 1H, -OCH₂), 3,43-3,56 (m, 1H, -OCH₂), 3,63-3,78 (m, 4H, OCH₃ + 1H NCH₂), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 4,16-4,44 (m, 4H, CH + CH₂ + 1H NCH₂), 6,71 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,30-7,65 (m, 5H Ar).

15 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one **IIbw**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbn** le 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one (**IIbl**), par le 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one (**IIbm**), ainsi que le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le phénylacétylène, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%. F : 100-102°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH₃), 3,51-3,82 (m, 5H, 1H NCH₂ + 1H CH₂ + OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 4,24-4,34 (m, 1H, NCH₂), 4,74-4,80 (m, 1H, CH₂), 6,66 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,26-7,83 (m, 9H Ar).

25

3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one **IIbx**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 3,5-dibromobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 178-179°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 0,85-0,89 (m, 3H, CH₃), 3,28-3,36 (m, 2H, CHCH₂), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 3,69-3,75 (m, 2H, NCH + CHCH₂), 4,20-4,27 (m, 1H,

NCH), 6,60 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,43-7,72 (m, 8H Ar). Masse : $(M + H)^+ = 573,05$.

5 **7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIby.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par la benzophénone on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 36%. F : 228-230°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ 0,98-1,03 (m, 3H, CH_3), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 4,00 (système AB, $\Delta\delta = 0,71$, $J_{AB} = 13,7$, 2H, NCH_2), 4,03 (s, 3H, OCH_3), 4,57 (s, 1H, CHCOH), 6,41 (s, 1H, CHCOH), 6,66 (s, 1H Ar), 6,94 (s, 1H Ar), 7,27-7,51 (m, 15H Ar). Masse : $(M + H)^+ = 507,3$.

15 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbz.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le 3-bromo-1-phénylprop-1-ène on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 37%. F : 162-164°C. ^1H -RMN (DMSO , 300MHz) : δ 0,86-0,91 (m, 3H, CH_3), 2,92-3,01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 3,62 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,98 (système AB, $\Delta\delta = 0,55$, $J_{AB} = 13,6$, 2H, NCH_2), 6,32-6,40 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 6,50-6,56 (m, 1H, PhCH=), 6,66 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,16-7,60 (m, 10H Ar). Masse : $(M + H)^+ = 441,24$.

25 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca.**

Laisser sous agitation un mélange de 80 mg (0,17 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbh, 10 mg de Pd/C à 10% en poids dans 15 ml de MeOH sous 65 psi d' H_2 à température ambiante pendant 2h. Filtrer la suspension sur célite, rincer avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4, 1 / 2). Recristalliser dans l' EtOH . Rdt : 70%. F : dégradation à 280°C ^1H -RMN (DMSO , 300MHz) : δ 0,86-0,90 (m, 3H, CH_3), 3,21-3,31 (m, 2H, CHCH_2), 3,59 (s, 3H, OCH_3), 3,69-3,76 (m, 2H, NCH

+ CHCH₂), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,22-4,30 (m, 1H, NCH), 6,46-6,51 (m, 1H Ar), 6,59-6,61 (m, 2H Ar), 6,85-6,88 (m, 1H Ar), 7,01-7,03 (m, 1H Ar), 7,41-7,53 (m, 5H Ar).
Masse : (M + H)⁺ = 430,22.

5 (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétonitrile **IIcb**.

En remplaçant l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le chlorure d'acétonitrile, on obtient de la même manière le produit titre mais avec une cinétique très lente. Rdt :
10 3%. F : 97-100°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH₃), 3,12-3,46 (m, 2H, -CH₂-CN), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (système AB, Δδ = 0,68, J_{AB} = 13,9, 2H, -NCH₂), 6,75 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,45-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,72 (m, 3H Ar).

15 **IIbh**

3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIcc**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit. Rdt : 27%. F : 102-104 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,06 (s, 3H, CH₃), 3,52-3,82 (m, 6H, OCH₃ + 1H NCH₂ + CH + 1H -CH₂Ph), 3,92-4,05 (m, 4H, + 1H -CH₂Ph + OCH₃), 4,35-4,47 (m, 1H NCH₂),
20 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,05-7,11 (m, 1H Ar), 7,30-7,50 (m, 8H Ar).

25 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIcd**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 97-99°C.
30 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,05 (s, 3H, CH₃), 3,50-3,54 (m, 2H, CH + 1H -CH₂Ph), 3,56-3,77 (m, 5H, OCH₃ + 1H NCH₂ + 1H -CH₂Ph), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,28-4,45 (m, 1H NCH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,12-7,25 (m, 2H Ar), 7,35-7,37 (m, 5H Ar), 7,53-7,58 (m, 2H Ar).

3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce.

- 5 En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2-cyanobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : 154-156°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,05-1,10 (m, 3H, CH₃), 3,59-3,97 (m, 10H, CHCH₂ + 2OCH₃ + 1HNCH₂), 4,34-4,41 (m, 1H, 1HNCH₂), 6,61 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,29-7,77 (m, 9H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 440,23.

10

N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide IIcf

- Ajouter à une solution de 40 mg (0,09 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca, 18,4 mg (0,23 mmole) de pyridine dans 4 ml de CH₂Cl₂, 11,5 mg (0,11mmole) d'anhydride acétique goutte à goutte. Laisser sous agitation 24h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt puis AcOEt 5/ CH₂Cl₂ 4/ EtOH 1). Rdt : 70%. F : 144-145°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 0,89-0,96 (m, 3H, CH₃), 2,01 (s, 1H, COCH₃), 3,36-3,45 (m, 2H, CHCH₂), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,73-3,84 (m, 2H, CHCH₂ + 1HNCH₂), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 6,60 (s, 1H Ar), 7,07-7,61 (m, 10H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 472,23.

20

25

3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcg.

- Laisser sous agitation un mélange de 100 mg (0,23 mmole) de 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce, 10 mg de Ni de Raney dans 5 ml de MeOH sous atmosphère d'H₂ à température et pression ambiante pendant 12h. Filtrer la suspension sur célite, rincer avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 5 / CH₂Cl₂ 4 / EtOH 1, CH₂Cl₂ 4 / MeOH 1). Recristalliser dans l'EtOH.. Rdt : 70%. F : 280°C dégradation. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 0,98-1,02 (m, 3H, CH₃), 3,33-3,37 (m, 1H, 1H CHCH₂), 3,54-3,59

30

This Page Blank (uspto)

(m, 5H, OCH₃ + 1H NCH₂CH₃ + 1H CHCH₂), 3,79-3,84 m, 1H, CHCH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,25-4,32 (m, 3H, CH₂NH₂ + 1H NCH₂CH₃), 6,40 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,02-7,63 (m, 10H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 444,22

5 **3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIch.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-bromobenzaldehyde, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 85-86

10 °C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,90 (s, 3H, CH₃), 3,34-3,65 (d, 1H, CH), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (système AB, Δδ = 0,58, J_{AB} = 14,4, 2H, -NCH₂), 5,54 (dd, 1H, -CH-Ph), 5,73 (d, 1H, -OH), 6,57 (s, 1H Ar), 7,22 (s, 1H Ar), 7,28-7,49 (m, 8H Ar), 7,66 (s, 1H Ar).

15 **[(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide IIci**

Ajouter à une solution de 100 mg (0,23 mmole) 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce dans 2 ml d'EtOH, 80 µl
20 d'H₂O_{2aq} à 10% en poids et goutte à goutte 90 µl de NaOH_{aq} 0,5 M. Ajouter 50 ml d'H₂O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO₄, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 1 puis AcOEt). Recristalliser dans l'AcOEt. Rdt : 65%. F : 193-195°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,10-1,15 (m, 3H, CH₃), 3,25-3,31 (m, 1H, 1H CHCH₂), 3,66-3,73 (m, 4H, OCH₃ + 1H NCH₂CH₃), 3,95-
25 4,00 (s, 4H, OCH₃ + 1H CHCH₂), 4,19-4,28 (m, 1H, CHCH₂), 4,38-4,45 (m, 1H, 1H NCH₂CH₃), 4,74 (s large, 2H, CONH₂), 6,54 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,09-7,85 (m, 10H Ar). Masse : (M+H)⁺ = 458,23.

30 **3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcj.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 56%. F : 140-142°C.

^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH_3), 3,52-3,77 (m, 7H, CH + $-\text{CH}_2\text{Ph}$ + OCH_3 + 1H NCH_2), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 4,32-4,43 (m, 1H NCH_2), 6,63 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,15-7,19 (m, 1H Ar), 7,26-7,45 (m, 5H Ar), 7,55-7,60 (m, 3H Ar).

5 **3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIck.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbp** 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbl**) par le 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIcd**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48% ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1,08 (s, 3H, CH_3), 3,61-3,87 (m, 7H, OCH_3 + CH + 1H NCH_2 + $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4,01 (s, 3H, OCH_3), 4,38-4,45 (m, 1H NCH_2), 6,66 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,63 (m, 14H Ar).

15 **3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcl.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par la 1-benzyl-pipéridin-4-one, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 197-199°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH_3), 1,65-1,92 (m, 4H, 2 fois CH_2), 2,28-2,32 (m, 1H, CH), 2,54-2,68 (m, 4H, 2 fois CH_2), 3,35 (s, 1H $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3,57-3,72 (m, 2H, 1H $\text{CH}_2\text{-Ph}$ + 1H $-\text{NCH}_2$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,99 (s, 3H, + OCH_3), 4,31-4,38 (m, 1H $-\text{NCH}_2$), 4,53 (s, 1H, $-\text{OH}$), 6,72 (s, 1H Ar), 7,86 (s, 1H Ar), 7,30-7,46 (m, 8H Ar), 7,66-7,68 (s, 1H Ar).

25

N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide IIcm

En remplaçant dans l'exemple **IIcf** le 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIca**) par le 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminométhylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIcg**) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 122-124°C. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,07-1,14 (m, 3H, CH_3), 1,49 (s, 1H, COCH_3), 3,41-3,80 (m, 6H, CHCH_2

+ 1HNCH₂ + OCH₃), 3,89-3,98 (m, 4H, CHCH₂ + OCH₃), 4,34-4,45 (m, 1HNCH₂), 6,60 (s, 1H Ar), 4,55-4,57 (m, 2H, CH₂NHAc), 6,52 (s, , 6,85 (s, 1H Ar), 7,18-8,45 (m, 9H Ar), 8,45 (m, 1H, NHAc).

5 **3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICn.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 52%. F : 109-111°C.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH₃), 3,54 (d, 1H -CH₂Ph), 3,72-3,77 (m, 5H, 1H -CH₂Ph + CH + OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (système AB, Δδ = 0,73, J_{AB} = 13,4, 2H, -NCH₂), 6,63 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,26-7,42 (m, 7H Ar), 7,55-7,58 (m, 2H Ar).

15 **3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICo.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2,4-dichlorobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 92-94°C.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,02-1,09 (m, 3H, CH₃), 3,60-3,72 (m, 6H, + OCH₃, 1HNCH₂), 3,82-3,89 (m, 1H, CHCH₂), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,33-4,44 (m, 1H, 1HNCH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,26-7,59 (m, 9H Ar).

25 **3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IICp.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure de 2-nitrobenzyl par le 3-bromométhyl benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%. F : 95-97°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 3,63 (d, 1H -CH₂Ph), 3,68-3,85 (m, 5H, 1H -CH₂Ph + CH + OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (système AB, Δδ = 0,69, J_{AB} = 14,2, 2H, -NCH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,42-7,70 (m, 9H Ar).

30

3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
IIcq.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de
5 benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. F : 157-159°C. ¹H-
RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 3,61-3,86 (m, 7H, -CH₂Ph + 1H -NCH₂
+ CH + OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,37-4,47 (m, 1H -NCH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,84 (s,
1H Ar), 7,30-7,44 (m, 8H Ar), 7,60-7,64(m, 2H Ar).

10 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one IIcr.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-
méthoxybenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. F : 100-
15 102°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,09 (s, 3H, CH₃), 3,50-3,92 (m, 10H, -CH₂Ph +
1H -NCH₂ + CH + 2 fois OCH₃), 3,99 (s, 3H, OCH₃), 4,39-4,49 (m, 1H -NCH₂), 6,66
(s, 1H Ar), 6,81-6,85 (m, 2H Ar), 6,95-7,02 (m, 1H Ar), 7,19-7,30 (m, 1H Ar), 7,39-
7,59 (m, 6H Ar).

20 **3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-
yl)méthyl]benzamide IIcs.**

A une solution de 40 mg (0,091 mmols) 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-
dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (**IIcp**) dans 1 mL d'éthanol,
25 ajouter, sous atmosphère inerte, 27 µL (0,27 mmols) d'H₂O₂ à 30% en masse dans
l'eau, 36 µL (0,018 mmols) de NaOH à 0,5M dans l'eau. Agiter 12h à reflux. Evaporer
à sec. Reprendre dans un mélange de 25 mL H₂O/glace. Filtrer le solide, laver 2 fois
avec 20 mL d'eau. Laver 1 fois avec 5mL d'éther On obtient 24 mg de produit titre sous
forme d'une poudre blanche. Rdt : 59%. F : 111-113°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ
30 1,10 (s, 3H, CH₃), 3,50-3,75 (m, 6H, 1H -CH₂Ph + 1H -NCH₂ + CH + OCH₃), 3,98-
4,11 (m, 4H, 1H -CH₂Ph + OCH₃), 4,38-4,49 (m, 1H -NCH₂), 5,91 (m, 1H échangeable
CO-NH₂), 6,26 (m, 1H échangeable CO-NH₂), 6,66 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,30-
7,86 (m, 9H Ar).

3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIct.

- 5 Laisser sous pression d'hydrogène (Patm) pendant 12h, 40 mg 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl] benzonitrile (IIcp), 0,4mL d'ammoniaque à 30%, 4mL de méthanol, 1 pointe de spatule de Ni Raney. Filtrer sur cellite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Reprendre avec 50 mL de dichlorométhane, laver 3 fois avec à 50mL de NH₃ 0,5M puis 2 fois à
- 10 l'eau. Sécher la phase organique avec Na₂SO₄. Evaporer à sec. Recristalliser à l'éther. Filtrer. On obtient 40 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 55%. F : 122-125°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,30 (m, 2H échangeable -NH₂), 3,50-3,89 (m, 8H, 1H -CH₂Ph + 1H -NCH₂ + CH + CH₂-NH₂ + OCH₃), 3,98-4,11 (m, 4H, 1H -CH₂Ph + OCH₃), 4,37-4,47 (m, 1H -NCH₂), 6,67 (s, 1H
- 15 Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,20-7,64 (m, 9H Ar).

3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcu.

- 20 En remplaçant dans l'exemple IIbp 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbl) par le 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIcj), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33% F : 139-141°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,12 (s, 3H, CH₃), 3,50-3,89 (m, 7H, OCH₃ + CH + 1H NCH₂ + -CH₂Ph), 3,99 (s, 3H,
- 25 OCH₃), 4,38-4,48 (m, 1H NCH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,43-7,68 (m, 14H Ar).

- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**
- 30 **IIcv.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-

dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaj), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 36 %. F : 128-130°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,10 (t, 3H, CH₃), 1,40 (t, 3H, CH₃), 1,55 (t, 3H, CH₃), 3,66 (m, 3H, CH₂Ph +CH), 3,94 (q, 2H, -OCH₂), 4,15 (système AB, Δδ = 0,52, J_{AB} = 13,2, 2H, -NCH₂), 4,19 (q, 2H, -OCH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,33-7,63 (m, 10 H Ar).

2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide IIcw.

10 Agitter à 0°C et sous atmosphère inerte pendant 48h, 70 mg (0.17 mmols) d'éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate (IIbv) et 1,5 mL de méthanol saturé à 35 % molaires avec NH₃. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (dichlorométhane 9/ méthanol 1). Recristalliser à l'éther. On obtient 12 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 17 %. F : 105-
15 107°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,10 (t, 3H, CH₃), 3,02-3,09 (m, 1H -CH₂), 3,22-3,29 (m, 1H -CH₂), 3,75 (s, 1H, OCH₃), 3,98 (s, 1H, OCH₃), 4,01 (système AB, Δδ = 0,67, J_{AB} = 13,9, 2H, -NCH₂), 4,13 (t, 1H, CH), 5,52 (s, 1H échangeable NH₂), 6,43 (s, 1H échangeable NH₂), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,38-7,47 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

20

7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcx.

Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 150 mg (0,50 mmole) de 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaa dans 5 ml de DMF, 25 21mg (0,52 mmole) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter à 0°C, 53 mg (0,60 mmole) de carbonate d'éthylène. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H₂O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO₄, évaporer l'AcOEt et purifier par
30 chromatographie sur silice (AcOEt 3 / Hex 1 puis AcOEt). Recristalliser dans CHCl₃ / cHex.. Rdt : 40%. F : 128-130°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,36-3,52 (m, 2H, HOCH₂), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,70-3,86 (m, 5H, NCH₂+ OCH₃), 4,11 (système AB, Δδ

= 0,77, $J_{AB} = 9,96$, 2H, CH_2), 4,77 (m, 1H, OH), 6,60 (s, 1H Ar), 7,39 (s, 1H Ar), 7,42-7,58 (m, 4H Ar). Masse : $(M + H)^+ = 341,16$.

5 **3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcy.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. F : 78-81°C.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1,09 (s, 3H, CH_3), 3,50-3,96(m, 6H, 1H $-\text{CH}_2\text{Ph}$ + 1H $-\text{NCH}_2 + \text{CH} + \text{OCH}_3$), 3,90-3,98 (m, 3H, 1H $-\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OCH}_3$), 4,38-4,44 (m, 1H $-\text{NCH}_2$), 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,16-7,65 (m, 9H Ar).

15 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcz.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-méthylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 73-75°C.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz) : δ 1,08 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 3,62-3,73(m, 6H, 1H $-\text{CH}_2\text{Ph}$ + 1H $-\text{NCH}_2 + \text{CH} + \text{OCH}_3$), 3,83-3,86 (m, 1H $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,97 (s, 3H, CH_3), 4,38-4,45 (m, 1H $-\text{NCH}_2$), 6,64 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,14 (m, 3H Ar), 7,34-7,44 (m, 4H Ar). 7,56-7,58 (m, 2H Ar).

25 **8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIda.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaa) par la 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIam.), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69 %. F : 138-140°C. $^1\text{H-RMN}$

30 (CDCl_3 , 200MHz) : δ 1,54 (t, 3H, CH_3), 3,38 (s, 3H, NCH_3), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 4,18 (q, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4,29 (système AB, $\Delta\delta = 0,98$, $J_{AB} = 10,5$, 2H, $-\text{CH}_2$), 6,70 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,39-7,43 (m, 3H Ar), 7,63-7,68 (m, 3H Ar).

1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdb.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-trifluorométhylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. F : 151-153°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,09 (s, 3H, CH₃), 3,55-3,77 (m, 7H, -CH₂Ph + 1H -NCH₂ + CH + OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,32-4,44 (m, 1H -NCH₂), 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,37-7,48 (m, 5H Ar), 7,55-7,58 (m, 3H Ar), 7,70 (s, 1H Ar).

10

1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdc.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-méthoxybenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : 155-157°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,08 (s, 3H, CH₃), 3,56-3,60 (m, 2H, 1H -CH₂Ph + CH), 3,72 (s, 3H, NCH₃), 3,77-3,80 (m, 1H CH₂Ph), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (système AB, Δδ = 0,75, J_{AB} = 14,0, 2H, -NCH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,74-6,77 (m, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 6,95-6,98 (m, 2H Ar), 7,20 (t, 1H Ar), 7,37-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

20

1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IId.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-méthylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. F : 107-108°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH₃), 2,32 (s, 3H, CH₃), 3,54-3,58 (m, 2H, 1H -CH₂Ph + CH), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,80 (m, 1H CH₂Ph), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (système AB, Δδ = 0,68, J_{AB} = 14,3, 2H, -NCH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,20 (système AB, Δδ = 0,17, J_{AB} = 7,8, 2H, -NCH₂), 7,37-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

30

3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIde.

Ce produit est obtenu en même temps que le 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIcd). Isoler par chromatographie. .
5 Rdt : 20%. F : 195-198°C. ¹H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 0,89 (s, 3H, CH₃), 2,82 (m, 1H, CH-Ph), 3,16 (m, 1H, CH), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,91 (système AB, Δδ = 0,15, J_{AB} = 10,2, 2H, -CH₂Ph), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (système AB, Δδ = 0,68, J_{AB} = 13,5, 2H, -NCH₂), 6,61 (s, 1H Ar), 7,05 (système AB, Δδ = 0,16, J_{AB} = 7,9, 4H Ar), 7,23-7,39 (m, 8H Ar), 7,57 (s, 3H Ar).
10

3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IIdf.

15 En remplaçant dans l'exemple IIbh le 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), par le 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIda), et le le bromure de 2-nitrobenzyl par le 3-bromométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. F : 148-150°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,53 (s, 3H, CH₃), 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,58-
20 3,62 (m, 2H, 1H -CH₂Ph + CH), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,75-3,80 (m, 1H CH₂Ph), 4,17 (q, 2H, CH₂), 6,66 (s, 1H Ar), 6,76 (s, 1H Ar), 7,35-7,67 (m, 9H Ar).

2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile II dg.

25

En remplaçant dans l'exemple IIbh le 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), par le 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIda), et le le bromure de 2-nitrobenzyl par le 2-bromométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. F :
30 238-240°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) : δ 1,53 (s, 3H, CH₃), 3,40 (s, 3H, NCH₃), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,78-3,90 (m, 3H, -CH₂Ph + CH), 4,17 (q, 2H, CH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,76 (s, 1H Ar), 7,31-7,78 (m, 9H Ar).

3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide IIdh.

En remplaçant dans l'exemple **IIs** 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (**IIdc**) par le 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (**IIdf**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 86%. F : 199-201°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,52 (s, 3H, CH₃), 3,39 (s, 3H, NCH₃), 3,66-3,79 (m, 3H, -CH₂Ph + CH + OCH₃), 4,17 (q, 2H, CH₂), 5,84 (m, 1H échangeable -NH₂), 6,24 (m, 1H échangeable -NH₂), 6,64 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,26-7,83 (m, 9H Ar).

3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdi

En remplaçant dans l'exemple **IIdh** le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2,5-dichlorobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 94-95°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,03-1,10 (m, 3H, CH₃), 3,64-3,82 (m, 7H, CHCH₂, OCH₃, 1HNCH₂), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,35-4,45 (m, 1H, 1HNCH₂), 6,62 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,16-7,64 (m, 9H Ar).

(S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdj.

En remplaçant dans l'exemple **IIda** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIau**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 104-106°C. ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,45 (s, 3H, NCH₃), 3,61-3,65 (m, 2H, CH₂), 3,75-3,84 (m, 4H, 1CH + OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 6,70 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,23-7,62 (m, 10H Ar). Masse : (M + H)⁺ = 401,15

3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdk.

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIba**), et l'iodure de méthyl par
5 l'iodure d'éthyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. F : 178-180 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 1,06-1,11 (m, 3H, NCH₂CH₃), 1,55-1,59 (m, 3H, OCH₂CH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,19-4,26 (m, 2H, OCH₂), 4,01 (système AB, Δδ = 0,70, J_{AB} = 13,7, 2H, NCH₂), 6,77 (s, 1H Ar), 6,92 (s, 1H Ar), 7,35-7,74 (m, 10H Ar).

10 **7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdl.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**) par la 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIao**), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière
15 le produit titre. Rdt : 55 %. F : 110-112°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J_{AB} = 10,6, 2H, -CH₂), 6,77-6,78 (m, 1H Ar), 7,09-7,14 (m, 1H Ar), 7,31 (s, 1H Ar), 7,38-7,46 (m, 3H Ar), 7,44-7,67 (m, 2H Ar).

20 **8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdm.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**) par la 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIan**), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière
25 le produit titre. Rdt : 76 %. F : 114-116 °C. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) : δ 3,41 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (système AB, Δδ = 0,99, J_{AB} = 10,6, 2H, -CH₂), 6,71-6,75 (m, 1H Ar), 6,81-6,82 (m, 1H Ar), 7,22-7,25 (m, 1H Ar), 7,36-7,42 (m, 3H Ar), 7,50-7,62 (m, 2H Ar).

30

EXEMPLE 5 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.

5.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été
5 homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids
de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M
saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml
aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a
été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de
10 DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de
saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce
qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient
linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et
les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous
15 pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et
congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986) 1746-1751). La
PDE2 a été préparée en utilisant les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales
bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

20 5.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques

L'activité de la phosphodiésterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide
d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié
(1 μM) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine
25 monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique marqué a été, dans une
seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou
guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie
sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par
scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions
30 où il n'y a pas plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

5.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4.

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique (CI_{50}) à $1\mu M$ d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

5.2.2. Sélectivité

5

Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésthérases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

10

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par 10 μ moles de la molécule testée.

Tableau 1

Composés de formule (III)

Produits	PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M
IIIaa	9,3
IIIab	0,30
IIIac	33%
IIIad	3,9%
IIIae	19%
IIIaf	30%
IIIag	36%
IIIah	3,1
IIIai	1,8
IIIaj	2,7
IIIak	1,8
IIIal	2,4
IIIam	1,7
IIIan	1,8
IIIao	1,7
IIIap	1,9
IIIaq	1,9
IIIar	2,9
IIIas	2,9
IIIat	2,3
IIIau	3,8
IIIav	0,9
IIIaw	16
IIIax	7,8
IIIba	6,9
IIIbb	0,087
IIIzc	0,72

Tableau 2

Composés de formule (XXII)

5

Produits	PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M
XXIIaa	25.8%
XXIIab	10%
XXIIac	35%
XXIIad	14.9%
XXIIae	21%
XXIIaf	15
XXIIag	0.95
XXIIah	21.2%
XXIIai	1.7
XXIIaj	4.4
XXIIak	13
XXIIal	23.9%
XXIIam	0.7
XXIIan	12.1%
XXIIao	11.5%
XXIIap	36.10%
XXIIaq	26.2%
XXIIar	49.3%
XXIIas	41.3%
XXIIat	29%
XXIIau	42.6%
XXIIav	23%
XXIIaw	4%
XXIIax	6%
XXIIay	19.6%
XXIIaz	9.5
XXIIba	6.7
XXIIbb	15
XXIIbc	10%

10

Tableau 3

Composés de formule (II)

5

Produits	PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M	Produits	PDE4 CI_{50} (μ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 μ M
IIab	38%	IIbu	12.4/18.7
IIac	2.3	IIbv	44.4%
IIad	23%	IIbw	46.1%
IIae	3.4%	IIbx	18%
IIaf	11.7%	IIby	8.2
IIag	4.8	IIbz	42.3%
IIah	36%	IIca	2.5
IIai	39%	IIcb	28.5%
IIaj	7.9%	IIcc	4.97
IIak	16	IIcd	20.1%
IIal	10	IIce	0.88/1.4
IIam	20%	IIcf	21%
IIan	3.6	IIcg	6.7
IIao	1.6	IIch	9.6
IIap	18%	IIci	1.45
IIaq	7.9	IIcj	3.76
IIar	0%	IIck	32.2%
IIas	8.4	IIcl	4.3%
IIat	3.9%	IIcm	1.9
IIau	18.5%	IIcn	45%
IIav	15%	IIco	34.3%
IIaw	10	IIcp	9.2
IIax	8,2	IIcq	7.4
IIay	6.6	IIcr	2.7
IIaz	6.9%	IIcs	1.25
IIba	17	IIct	18%
IIbb	3.13	IIcu	4.8
IIbc	27.2%	IIcv	3.1
IIbd	34.3%	IIcw	9.4%
IIbe	34.7%	IIcx	9.9%
IIbf	0.86	IIcy	2.8
IIbg	0.9/1.6	IIcz	4.4
IIbh	2.4	IIda	0.55 et 0.43
IIbi	23.1%	IIdb	23
IIbj	6.5	IIdc	5.1
IIbk	14.2%	IIdd	31.5%

Tableau 3 suite

Produits	PDE4 CI₅₀ (μM) ou pourcentage d'inhibition à 10μM	Produits	PDE4 CI₅₀ (μM) ou pourcentage d'inhibition à 10μM
IIbl	15	IIde	0%
IIbm	7.3	IIdf	1.5
IIbn	2.95	IIdg	1.1
IIbo	2.92	IIdh	0.52
IIbp	5.74	IIdi	8.15
IIbq	33.8%	IIdj	48.3%
IIbr	6.6/3.8	IIdk	1.1
IIbs	38.8%	IIdl	34.6%
IIbt	38.4%	IIdm	16%

5

Tableau 4

Sélectivité

10

produits	CI₅₀ (μM) ou pourcentage d'inhibition à 10μM				
	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5
IIIab	3,81	16	5,8	0,30	4,3
IIIav	49%	19	92%	0,9	40
IIIbb	14	25%	2,7	0,087	5,7
IIIzc	32%	24%	36%	0,72	38%
XXIIag	46%	17%	22%	0,95	35%
IIbg	47%	20%	40%	0,9	-
XXIIai	55%	6%	55%	1,7	-
XXIIam	29%	36%	36%	0,7	35%
IIda	26%	7%	47%	0,5	14%

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4. Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

15

EXEMPLE 6 : PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION

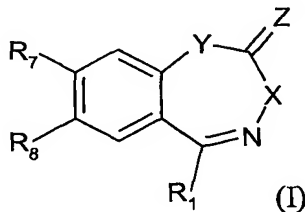
Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux de donneurs sains (n=4), selon le protocole approuvé par le CCPPRB d'Alsace n° 1. Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures (plaque de 24 puits) en présence de la molécule testée, après activation par du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella Abortus Equi* (5µg/ml) (Cf De Groote et al., Cytokine 4, 1992, 239). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode ELISA (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

Les résultats observés montrent une inhibition marquée de manière dose-dépendante de la production de TNFα et uniquement celui-ci (par rapport à l'IL1β, IL6 et IL8 qui ne sont pas significativement diminuées) par les composés testés. . A titre d'exemple, le composé **IIIab** et **IIa** à une concentration de 1µM inhibe à 100% la production de TNFα, alors qu'à cette même concentration, les taux de sécrétion l'IL1β, IL6 et IL8 ne sont pas du tout modifiés.

D'autres composés retenus comme puissants inhibiteurs de la PDE 4 par exemple le **II dh**, **XXII ag** sont aussi puissants comme anti TNFα, avec des CI₅₀ comprises entre 1 et 0,1 µm. Certains d'entre eux par exemple le **XXII ag**, sont capables d'inhiber la sécrétion de TNFα, mais aussi d'IL1β, et présentent un profil pharmacologique distinct des anti TNFα sélectifs.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I)



5 dans laquelle :

. soit X représente un groupe NR_4 et Y représente un groupe $\text{CR}_6\text{R}_6'$, R_4 , R_6 et R_6' étant tels que définis ci-après,

10 . soit X représente un groupe $\text{CR}_4\text{R}_4'$ et Y représente un groupe NR_6 , R_4 , R_4' et R_6 étant tels que définis ci-après,

. Z représente un atome d'oxygène ou de soufre.

15 . R_1 est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyle, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryle, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryle, un hétérocycle en $(\text{C}_5\text{-C}_{18})$, aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR_2 , SR_2 ou NR_2R_3 dans lequel (i) R_2 et R_3 , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyle, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ aryle, ou un hétérocycle en $(\text{C}_5\text{-C}_{12})$, aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou, (ii) R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

25 . R_4 et R_4' , identiques ou différents, représentent un groupe $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyle, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryle non substitué, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryle ou un hétérocycle en $(\text{C}_5\text{-C}_{18})$, aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, et, lorsque X est le groupe $\text{CR}_4\text{R}_4'$, R_4 et R_4' , identiques ou différents, sont également choisis parmi l'atome d'hydrogène et un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle, $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryle, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkényle, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkyne,

C₆) alkynyle, NO₂, CF₃, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alkoxy, (C₃-C₆) cycloalkyle, (C₆-C₁₂) aryle, et un hétérocycle en (C₅-C₁₂), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

5

. R₆ et R₆', identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₁₂)alkyl(C₆-C₁₈)aryle, de préférence un groupe phényle, benzyle et un groupe (C₁-C₆)alkylphényle ;

- 10 . R₇ et R₈, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂) alkyle et un groupe OR₂, R₂ étant tel que défini ci-avant, avec la condition que R₇ et R₈ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène, ou R₇ et R₈ forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou
- 15 éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote

- les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, alkylaryle, aralkyle, cycloalkyle, aryle, phényle, hétérocycle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un
- 20 atome d'halogène et un groupe (C₁-C₁₂) alkyle, (C₆-C₁₈) aryle, (C₂-C₆) alkényle, (C₂-C₆) alkynyle, hétérocycle, OH, =O, NO₂, NR'R'', CN, CF₃, COR', COOR', (C₁-C₆)alkoxy, (di)(C₁-C₆)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant,
- ainsi que leurs sels.

25

2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle X est le groupe CR₄R₄' et Y est le groupe NR₆.
- 30 3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle X est le groupe NR₄ et Y est le groupe CR₆R₆'.

4. Composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle Z est l'atome d'oxygène.
5. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₇ et R₈, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe OR₂ dans lequel R₂ est un groupe (C₁-C₆) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle.
6. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 4 dans laquelle R₇ représente un atome d'hydrogène et R₈ représente un atome d'halogène ou inversement
7. Composés de formule générale (I) selon la revendication 5, dans laquelle R₇ et R₈ représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy.
8. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₆ et R_{6'}, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle.
9. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R₄ et R_{4'}, identiques ou différents, représentent un groupe (C₁-C₁₂) alkyle ou (C₆-C₁₈)aryl(C₁-C₄)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO₂, NH₂, CN, CF₃, COR', COOR', (C₁-C₆)alkoxy, (di)(C₁-C₆)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis dans la revendication 1.
10. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 2 et 4 à 7 dans laquelle R₄ et R_{4'} représentent l'atome d'hydrogène.
11. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle X est le groupe CR₄R_{4'}, Y est le groupe NR₆, Z est l'atome d'oxygène, R₇ et R₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR₂ dans lequel R₂ est un groupe (C₁-C₆)

alkyle, R_6 représente l'atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle et R_4 et R_4' représentent l'atome d'hydrogène.

12. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle X est le
5 groupe NR_4 , Y est le groupe CR_6R_6' , Z est l'atome d'oxygène, R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR_2 dans lequel R_2 est un groupe (C_1-C_6) alkyle, R_6 et R_6' , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle et R_4 représente un groupe (C_1-C_{12}) alkyle ou (C_6-C_{18}) aryl(C_1-C_4) alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou
10 différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , $COOR'$, (C_1-C_6) alkoxy, (di)(C_1-C_6) alkylamino, $NHCOR'$ et $CONR'R''$, dans lesquels R' et R'' sont tels que définis dans la revendication 1.

13. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications
15 précédentes dans laquelle R_1 est un groupe (C_6-C_{18}) aryle, (C_6-C_{18}) aryl(C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_{12}) alkyl(C_6-C_{18}) aryle ou un hétérocycle en (C_5-C_{18}), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ledit groupe ou hétérocycle étant éventuellement substitué.

20 14. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que R_1 est un groupe phényle, notamment un phényle substitué, de préférence un groupe phényle substitué par :

- (a) un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de chlore, ou
- 25 (b) un ou plusieurs groupes OR' , en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- (c) un groupe COR' , en particulier acétyle, ou
- (d) un groupe trifluorométhyle, ou
- (e) un groupe alkyle ou alkynyle, par exemple heptinyle, ou
- (f) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle, furyle,
30 pyridyle ou thiényl, ledit aryle ou hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(e).

15. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que R₁ est un hétérocycle aromatique, notamment naphthyle, thiényle, furyle, indolyle ou pyridyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (a)-(f) définis dans la revendication 13.

5

16. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que R₁ est un groupe 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2-naphthyle, 2-benzo[b]thiényle, 4-(2-furyl)phényle, 3-pyridyl ou 3-trifluorométhylphényle.

- 10 17. Composés selon la revendication 1 choisis parmi les composés suivants
- 7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 15 1-[4-(2-furyl)phényle]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 20 5-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 25 3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 30 7,8-diméthoxy-1-phényle-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-iodophényle)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényle)phényle]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-pyridyl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 10 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 15 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 20 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 25 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5 éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate
10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one
1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
10 1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
15 5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-
benzodiazépin-2-one
tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-
yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate
5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
20 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
25 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-
one
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-
30 yl)acétate
1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-
2-one
5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acetonitrile
- 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 2-one
- 3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 benzodiazépin-2-one
- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide
- 30 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 2-one
- 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 15 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl
- (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide
- 20 (S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide

5 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

[(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide

10 N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide

7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

15 3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

20 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

ainsi que leurs sels.

25 18. Composition comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 17 et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides
30 cycliques.

20. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie inflammatoire du système nerveux central.

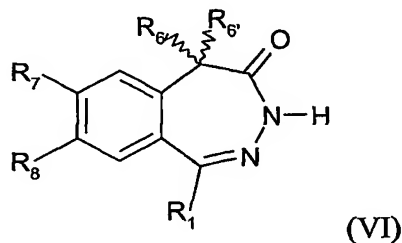
5 21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la neuro-inflammation.

22. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la composante inflammatoire de la dépression.

10

23. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la composante inflammatoire de l'obésité.

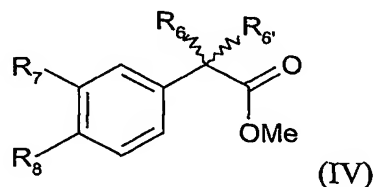
15 24. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule (VI)



20 dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1 avec un halogénure d'alkyle en présence de carbonate de potassium à température ambiante.

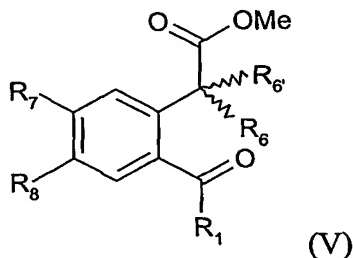
25 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que le composé de formule générale (VI) est obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (IV)



25

dans laquelle R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé comprenant un groupe acyle de formule R_1CO pour obtenir un composé de formule (V)

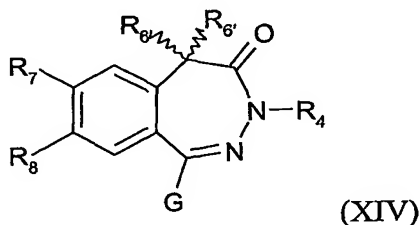


5 dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (V) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (VI) dans laquelle R_1 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis précédemment.

10 26. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (V) telle que définie dans la revendication 25 en présence d'une hydrazine substituée, de préférence de méthylhydrazine.

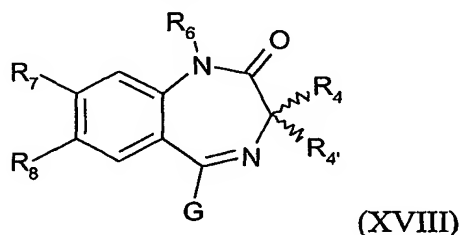
15 27. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène à partir d'un composé de formule générale (XIV)



20 dans laquelle R_4 , R_6 , R_6' , R_7 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1, et G est un groupement activateur, tel qu'un halogène ou un groupement O-triflate, par une réaction de couplage au Palladium en présence d'acide ou d'ester boronique, d'alcyne-1-yle ou d'organométalliques tels que les organozinciques ou les organostannanes.

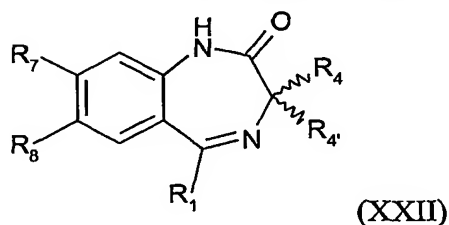
28. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome de soufre comprenant la réaction d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

- 5 29. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (XVIII) :



- 10 dans laquelle R₄, R₄', R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 1 et G est un groupement activateur tel qu'un halogène, avec un composé acide du groupe R1 en présence d'un catalyseur au Palladium.

30. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (XXII) :



15 dans laquelle R₁, R₄, R₄', R₇ et R₈ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant, en présence d'une base et de préférence à température ambiante.

1/2

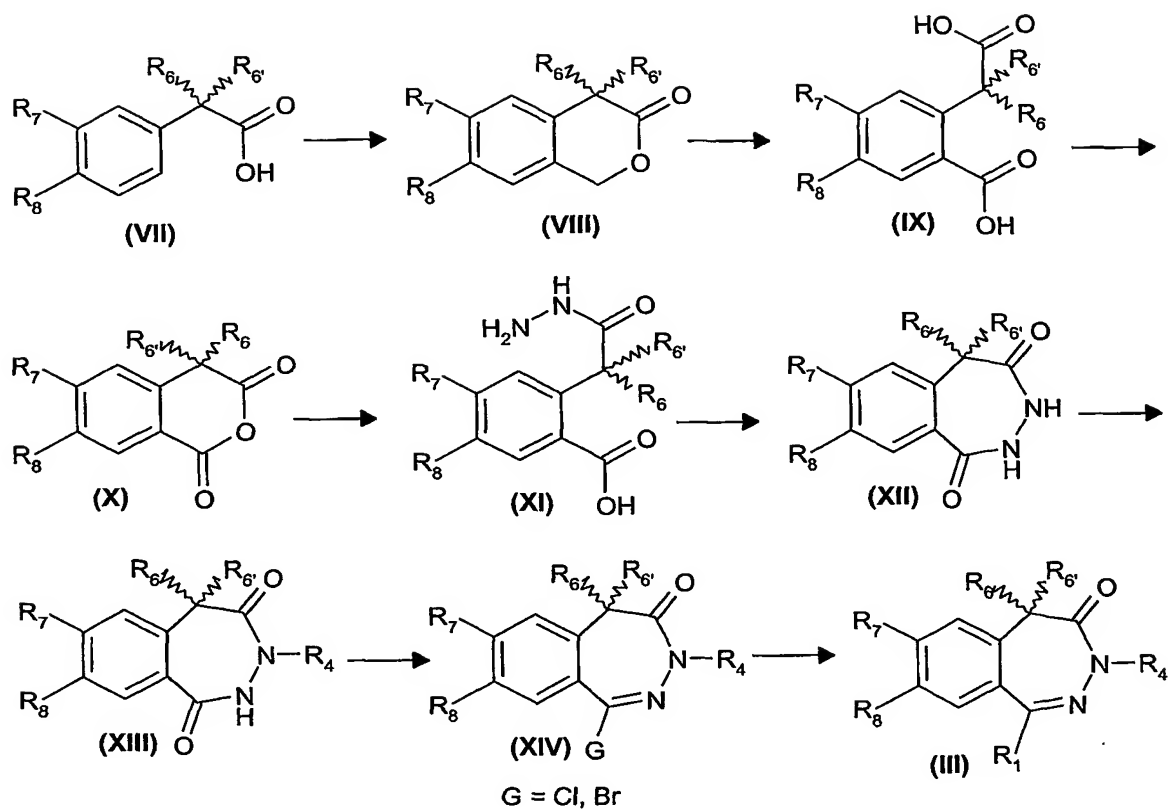


Figure 1

2/2

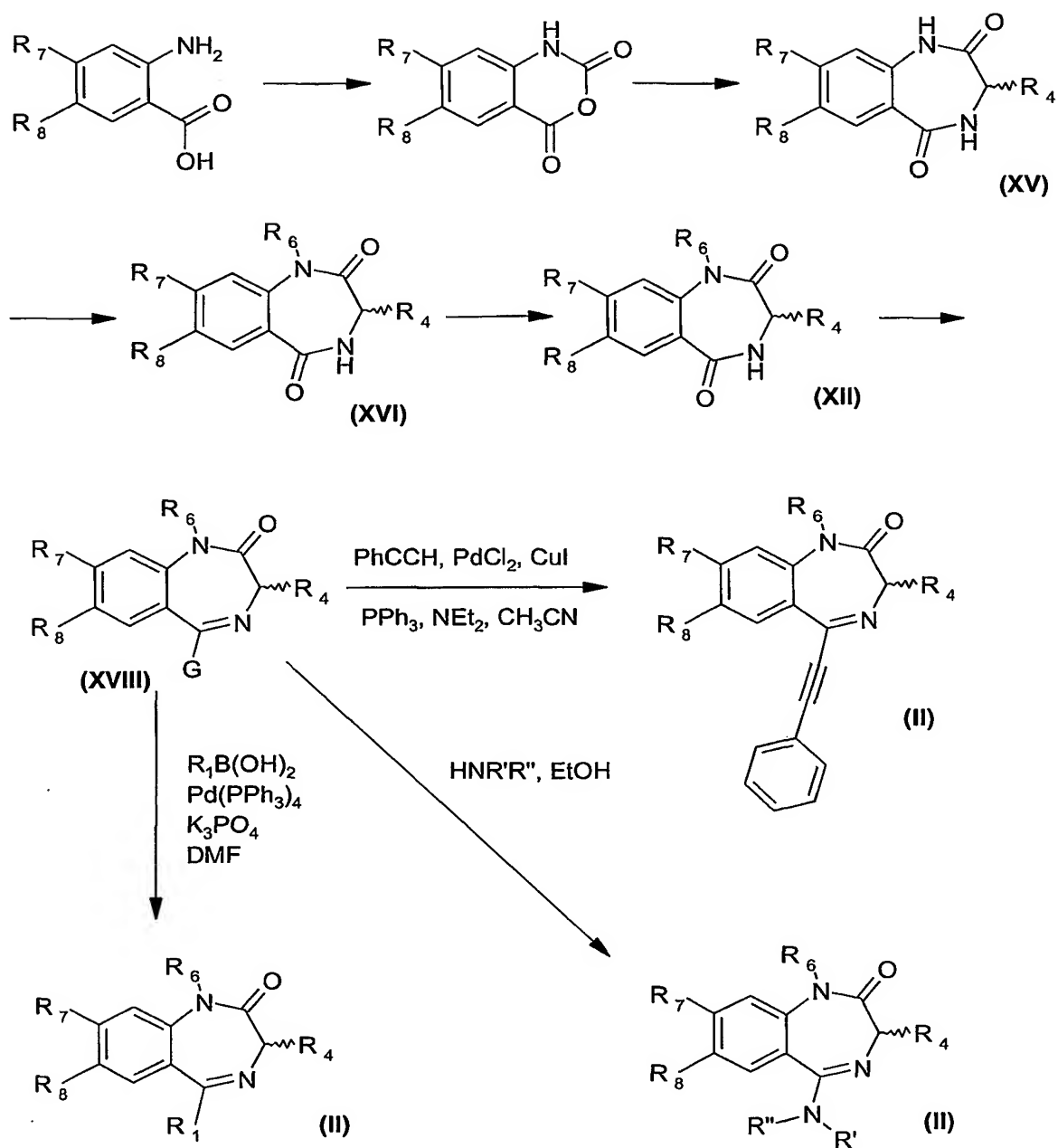


Figure 2

This Page Blank (USPIO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 décembre 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/098865 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 243/02, 409/04,
405/10, 401/04, 243/24, 243/14, 409/10, 405/04, 403/04,
A61K 31/551, 31/5513, A61P 25/24, 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01952

(22) Date de dépôt international : 7 juin 2002 (07.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/07458 7 juin 2001 (07.06.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100
Mulhouse (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOUR-**
GUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue du Bruhly,
F-67150 Hipsheim (FR). **LAGOUGE, Yan** [FR/FR]; 16,
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). **LUGNIER, Claire**
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).
KLOTZ, Eveline [FR/FR]; 12, rue de la Bruche, F-67190
Mutzig (FR). **MACHER, Jean-Paul** [FR/FR]; 16, rue de
l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR). **RABOISSON,**
Pierre [FR/FR]; 36, rue de la Chênaie, F-67201 Eckbol-
sheim (FR). **SCHULTZ, Dominique** [FR/FR]; 7, rue des
Roseaux, F-67400 Illkirch (FR).

(74) Mandataires : **TEZIER HERMAN, Béatrice** etc.;
Becker et Associates, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

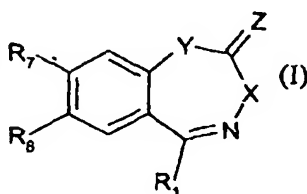
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 27 février 2003

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION ET UTILI-
SATIONS DE CES INHIBITEURS



(57) Abstract: The invention concerns novel benzodiazepinone derivatives and their uses in
therapy particularly for treating pathologies involving the activity of a phosphodiesterase of
cyclic nucleotides. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis
intermediates. The inventive compounds more particularly correspond to general formula (I).

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type benzodiazépinones et leurs
applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de patho-
logies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides cycliques. Elle concerne

également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent
plus particulièrement à la formule générale (I) :

WO 02/098865 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT 02/01952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D243/02 C07D409/04 C07D405/10 C07D401/04 C07D243/24
C07D243/14 C07D409/10 C07D405/04 C07D403/04 A61K31/551
A61K31/5513 A61P25/24 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHIMAMOTO K ET AL: "PHARMACOLOGICAL SCREENING OF NEW BAZODIAZEPINES IN MICE" TAKEDA KENKYUSHO HO - JOURNAL OF THE TAKEDA RESEARCH LABORATORIES, OSAKA, JP, vol. 29, no. 1, 1970, pages 134-144, XP000965475 ISSN: 0371-5167 composés D580, D580M tables I,II-VI,IX,X ---	1-3, 18-20
X	GATTA F ET AL: "DERIVATIVES OF 2,3-BENZODIAZEPINE" IL FARMACO, ROME, IT, vol. 40, no. 12, 1985, pages 942-955, XP002949896 examples IA-ID tables 1,3 figure 1 --- -/--	1,3, 17-21, 25,26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2002

Date of mailing of the international search report

02.12.2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

T/FR 02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 085 645 A (CHIMIDROG) 31 December 1971 (1971-12-31) examples 2-10 page 3 claims 1-4 ---	1,3, 18-21,25
X	SOTIRIADIS, A. ET AL: "New synthesis of substituted 3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones" J. HETEROCYCL. CHEM. (1974), 11(3), 401-3, XP002213383 examples IIIA,IIIB,IIIC; table 3 ---	1,3-5,7, 8,12
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FLAMMANG, MICHEL ET AL: "2,3-Benzodiazepine systems. II. 4-Oxo-3,5-dihydro(4H)-2,3- benzodiazepines. Synthesis and pharmacological study" retrieved from STN Database accession no. 85:46605 XP002191654 CAS RN: 59749-66-5 5949-67-6; 59749-71-2; 35011-64-4; 59749-68-7; 59749-69-8; 59749-70-1 abstract & EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1976), 11(1), 83-7, ---	1,3,19, 20,25
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FLAMMANG, MICHEL: "2,3-Benzodiazepines: 2-amino-3-isoquinolinones from ring contraction of 4-oxo-2,3-benzodiazepines" retrieved from STN Database accession no. 93:167330 XP002213384 CAS RN: 75122-64-4 abstract & C. R. SEANCES ACAD. SCI., SER. C (1980), 290(17), 349-51, ---	1,3,4,8
	---	-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonculsant activity of new 2,3-benzobiazepines as AMPA receptor antagonists"</p> <p>FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT,</p> <p>vol. 54, no. 3, 1999, pages 178-187,</p> <p>XP002902063</p> <p>ISSN: 0014-827X</p> <p>figure 1; examples 2B,2C,2F</p> <p>table 3</p> <p>figure 2</p> <p>---</p>	1,3, 18-20, 25,26
X	<p>NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3-diazepin-4-one"</p> <p>J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2,</p> <p>XP002191650</p> <p>the whole document</p> <p>examples 3,7</p> <p>---</p>	1,3, 18-23, 25,26
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online!</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;</p> <p>BOGZA, S. L. ET AL: "Synthesis of benzo[c]pyrylium salts from 2-(3,4-dimethoxyphenyl)succinic acid derivatives and their transformations"</p> <p>retrieved from STN</p> <p>Database accession no. 126:7948</p> <p>XP002213385</p> <p>CAS RN: 183486-66-0; 183486-67-1</p> <p>abstract</p> <p>& ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII (1996), 32(4), 596-603,</p> <p>---</p>	1,3-5,7, 8
X	<p>CHIMIRRI, ALBA ET AL:</p> <p>"1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA Receptor Antagonists"</p> <p>J. MED. CHEM. (1997), 40(8), 1258-1269,</p> <p>XP002191651</p> <p>figures 1-4</p> <p>table 1</p> <p>---</p>	1,3, 17-20, 25,26
X	<p>CHIMIRRI, ALBA ET AL:</p> <p>"3,5-Dihydro-4H-2,3-benzodiazepine-4-thiones: A New Class of AMPA Receptor Antagonists"</p> <p>J. MED. CHEM. (1998), 41(18), 3409-3416,</p> <p>XP002191652</p> <p>figure 1</p> <p>table 1</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1,3, 17-20,25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

ST/FR 02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 28135 A (SCHERING AG ;BERZSENYI PAL (HU); LING ISTVAN (HU); SIMAY ANTAL (HU) 7 August 1997 (1997-08-07) examples 1,3 page 5 -page 6 page 3 ---	1,3, 18-20, 24-26
X	WO 97 34878 A (CAI SUI XIONG ;LAN NANCY C (US); XIA HAIJI (US); ACEA PHARM INC (U) 25 September 1997 (1997-09-25) claims 10,13,18,36 page 6 figures I,II examples 15-36 ---	1,3, 18-20, 24-26
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002213386 Order Number: BAS 0340144 & "AsInEx Compound Collection" 10 May 2001 (2001-05-10), ASINEX, 6 SHUKINSKAYA STREET, MOSCOW, 123182, RUSSIA ---	1,3-5,7
X	SUGASAWA ET AL: "1-Azacycloalkyl-1,4-benzodiazepin-2-ones with antianxiety- antidepressant actions" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 28, no. 6, 1985, pages 699-707, XP002159556 ISSN: 0022-2623 examples I,II,III ---	1,2,4, 11,18-23
X	US 3 182 067 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 4 May 1965 (1965-05-04) column 6, line 65 - line 72 examples 4,20,23 ---	1,2,4, 18-23
X	DE 20 17 060 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 29 October 1970 (1970-10-29) the whole document page 7, line 29 page 8; examples 19,20,22-24 ---	1,2,4, 11,18-23
X	DE 17 95 832 A (CLIN MIDY) 22 April 1976 (1976-04-22) examples 29,30; table III ---	1,2,4, 18-23
X	WO 00 79263 A (SYNT EM S A) 28 December 2000 (2000-12-28) examples Ro20-8895 et R020-2533 table 3 page 25, line 28 - line 32 ---	1,2,4, 18-23
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 273 547 A (HOFFMANN LA ROCHE) 2 January 1976 (1976-01-02) claim 12; example 1 ---	1,2,4, 18-23
X	EP 0 552 665 A (HOFFMANN LA ROCHE) 28 July 1993 (1993-07-28) page 5 ---	1,2,4
X	US 3 398 159 A (ARTHUR STEMPEL ET AL) 20 August 1968 (1968-08-20) example 10 column 4, line 10 - line 21 ---	1,2,4, 11,18-23
X	GB 972 963 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 October 1964 (1964-10-21) page 4, column 1, line 5 - line 6 page 4, column 1, line 10 - line 11 page 1, column 1, line 34 - line 46 ---	1,2,4, 11,18-23
X	US 3 631 029 A (HIROHASHI TOSHIYUKI ET AL) 28 December 1971 (1971-12-28) column 2, line 4 - line 6 column 31, line 44 - line 45 column 31, line 58 - line 59 column 31, line 66 - line 67 column 31, line 74 - line 75 example 28 ---	1,2,4, 11,18-23
X	FR 7 666 M (AMERICAN CYANAMID) 9 February 1970 (1970-02-09) page 1 ---	1,2,4, 11, 18-23,30
X	EP 0 387 618 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 19 September 1990 (1990-09-19) example 1C ---	1,2,4,11
E	WO 02 51838 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD) 4 July 2002 (2002-07-04) page 47, line 9 ---	1,2,4,11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/FR 02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VASSILEV, LYUBOMIR T. ET AL: "Cell-based screening approach for antitumor drug leads which exploits sensitivity differences between normal and cancer cells: identification of two novel cell-cycle inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 136:226419 XP002220606 CAS RN: 403621-05-6 (Ro23-6538) abstract & ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), 16(1), 7-17,	1,2,4,11
X	--- DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOGATSKII, A. V. ET AL: "Predicting the pharmacological activities of tranquilizers which are 1,4-diazepin-2-one derivatives" retrieved from STN Database accession no. 95:180658 XP002220607 CAS RN: 55384-83-7 abstract & USP. KVANTOVOI KHIM. KVANTOVOI BIOL., TR. MEZHDUNAR. KONF. (1980), MEETING DATE 1978, VOLUME 2, 33-40. EDITOR(S): PETROV, E. G.; LOEWDIN, PER OLOV; ZENER, M. PUBLISHER: IZD. NAUKOVA DUMKA, KIEV, USSR.,	1,2,4, 11,18-23
X	--- COMBS, DONALD W. ET AL: "Phosphoryl chloride-induced ring contraction of 1,4- benzodiazepinones to (chloromethyl)quinazolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1986), 23(4), 1263-4, XP002220605 example 7 --- -/--	1,2,4,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT 02/01952

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVANOV, CH.: "1,4-Benzodiazepines. V. Synthesis of 7,8-dimethoxy-5-'6',7'- dimethoxyisoquinolyl!-1,3-dihydro-2H-1,4-b enzodiazepin-2-ones" retrieved from STN Database accession no. 86:189880 XP002220608 CAS RN: 62775-39-7; 62775-41-1 abstract & KHIM.-FARM. ZH. (1977), 11(2), 32-6,</p> <p>-----</p>	1,2,4,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/01952

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 2, 4-10, 13-23, 29, 30 (partiellement)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet Additional matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that the present international application contains more than one invention or group of inventions, namely:

1: Claims: 1 (in part); 3; 4-10 (in part); 12; 13-23 (in part); 24-28

Compounds of general formula (I) as per Claim 1, wherein X is a NR₄ group and Y is a CR₆R₆' group, methods for preparing same and pharmaceutical use thereof.

2. Claims: 1 (in part); 2; 4-10 (in part); 11; 13-23 (in part); 29, 30

Compounds of general formula (I) as per Claim 1, wherein X is a CR₄R₄' group and Y is a NR₆ group, methods for preparing same and pharmaceutical use thereof.

Continuation of box I .2

Claim Nos: 1, 2, 4-10, 13-23, 29, 30 (in part)

The initial phase of the search carried out for the second invention has brought to light a very large number of documents relevant to the question of novelty. Such a large number of documents has been found that it is impossible to determine which part of the claims could be considered to define the subject matter for which protection could legitimately be claimed (PCT Article 6).

For these reasons, it is impossible to carry out a reasonable search and/or deliver a complete search report for the entire range covered by the above-mentioned claims.

The search carried out and the report established for said claims can only be considered to be complete for the compounds of general formula (I) as per claim 11, as well as the pharmaceutical use thereof and the methods for preparing same.

The applicant is advised that claims or parts of claims directed to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is also advised that, in its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims have been amended after receipt of the international search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/02/01952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2085645	A	31-12-1971	FR 2104998 A2 FR 2085645 A5	28-04-1972 31-12-1971
WO 9728135	A	07-08-1997	DE 19604920 A1 AT 216373 T AU 2285997 A CA 2244777 A1 WO 9728135 A1 DE 59707062 D1 DK 888313 T3 EP 0888313 A1 HU 9901473 A2 JP 2000505793 T US 6200970 B1 ZA 9700850 A	07-08-1997 15-05-2002 22-08-1997 07-08-1997 07-08-1997 23-05-2002 15-07-2002 07-01-1999 28-09-1999 16-05-2000 13-03-2001 04-08-1997
WO 9734878	A	25-09-1997	AU 2527097 A EP 1021418 A1 JP 2000506890 T WO 9734878 A1 US 5891871 A ZA 9702496 A	10-10-1997 26-07-2000 06-06-2000 25-09-1997 06-04-1999 02-10-1997
US 3182067	A	04-05-1965	US 3403161 A	24-09-1968
DE 2017060	A	29-10-1970	DE 2065290 A1 FR 2042345 A1 JP 47001928 B1 JP 48034749 B JP 48028437 B JP 50005195 B NL 7005566 A DE 2017060 A1 AT 303043 B BE 749136 A1 CH 549029 A CH 539642 A CH 536310 A DE 2038503 A1 DE 2065675 A1 FR 2060076 A1 GB 1287659 A GB 1309947 A NL 7011354 A SE 385701 B SE 367200 B US 3723433 A US 3778433 A US 3989829 A DK 131675 B ES 378754 A1 FI 49966 B IL 34333 A NO 127971 B PL 80606 AP SU 417948 A3 ZA 7005161 A	26-04-1973 12-02-1971 19-01-1972 23-10-1973 01-09-1973 28-02-1975 20-10-1970 29-10-1970 10-11-1972 01-10-1970 15-05-1974 14-09-1973 30-04-1973 25-02-1971 21-11-1974 11-06-1971 06-09-1972 14-03-1973 04-02-1971 19-07-1976 20-05-1974 27-03-1973 11-12-1973 02-11-1976 18-08-1975 01-02-1973 31-07-1975 22-05-1975 10-09-1973 30-08-1975 28-02-1974 28-04-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 02/01952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1795832	A	22-04-1976	FR 91403 E	07-06-1968
			DE 1795832 A1	22-04-1976
			AT 268285 B	10-02-1969
			AT 284084 B	25-08-1970
			BE 665401 A	14-12-1965
			CA 958707 A ,B	03-12-1974
			CA 958708 A ,B	03-12-1974
			CH 479552 A	15-10-1969
			CH 485741 A	15-02-1970
			DE 1795445 A1	11-01-1973
			DE 1518764 A1	04-11-1971
			DK 125856 B	14-05-1973
			DK 129126 B	26-08-1974
			DK 138493 B	18-09-1978
			DK 135590 B	23-05-1977
			DK 135591 B	23-05-1977
			FI 47986 B	31-01-1974
			FI 51586 B	01-11-1976
			FR 4206 M	
			FR 1497456 A	02-01-1968
			GB 1117061 A	12-06-1968
			GB 1117062 A	12-06-1968
			GB 1117063 A	12-06-1968
			IL 23712 A	30-07-1969
			IL 32140 A	30-07-1969
			MY 17971 A	31-12-1971
			MY 18071 A	31-12-1971
			MY 18171 A	31-12-1971
			NL 6507637 A ,B	16-12-1965
			NL 7500364 A ,B	29-04-1975
			NO 134906 B	27-09-1976
			NO 136670 B	11-07-1977
			NO 136670 C	19-10-1977
			NO 120115 B	31-08-1970
			SE 336341 B	05-07-1971
			SE 386891 B	23-08-1976
			US RE28315 E	21-01-1975
			US 3516988 A	23-06-1970
			US 3966793 A	29-06-1976
			YU 32996 B	31-03-1976
			YU 45468 A ,B	31-10-1980
			YU 100565 A	31-08-1975
WO 0079263	A	28-12-2000	AU 4565600 A	09-01-2001
			WO 0079263 A2	28-12-2000
FR 2273547	A	02-01-1976	DE 2401751 A1	18-07-1974
			FR 2273547 A1	02-01-1976
			GB 1390602 A	16-04-1975
			JP 49101392 A	25-09-1974
			US 3801569 A	02-04-1974
EP 0552665	A	28-07-1993	AU 3185693 A	29-07-1993
			BR 9300250 A	27-07-1993
			CA 2086368 A1	25-07-1993
			CN 1074905 A	04-08-1993
			CZ 9203727 A3	15-12-1993
			EP 0552665 A1	28-07-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/ 02/01952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0552665	A		FI 930244 A	25-07-1993
			JP 6009623 A	18-01-1994
			MX 9300260 A1	01-07-1993
			NO 930224 A	26-07-1993
			ZA 9300285 A	19-08-1993
<hr/>				
US 3398159	A	20-08-1968	US 3405122 A	08-10-1968
			US 3100770 A	13-08-1963
			US 3400128 A	03-09-1968
			US 3407211 A	22-10-1968
			CH 425808 A	15-12-1966
			CH 445501 A	31-10-1967
			CH 445502 A	31-10-1967
			CH 450438 A	31-01-1968
			DE 1445862 A1	30-01-1969
			FR 1978 M	
			FR 1326838 A	10-05-1963
			GB 948888 A	05-02-1964
			NL 122319 C	
			NL 131733 C	
			NL 279830 A	
			NL 6700180 A	28-03-1967
			SE 303752 B	09-09-1968
			SE 343060 B	28-02-1972
			SE 301811 B	24-06-1968
			SE 317682 B	24-11-1969
			OA 2394 A	05-05-1970
<hr/>				
GB 972963	A	21-10-1964	CH 408045 A	28-02-1966
			CH 408940 A	15-03-1966
			CH 411910 A	30-04-1966
			CH 408029 A	28-02-1966
			CH 418341 A	15-08-1966
			CH 418342 A	15-08-1966
			CH 414652 A	15-06-1966
			CH 414653 A	15-06-1966
			CH 414654 A	15-06-1966
			CH 396016 A	31-07-1965
			CH 440302 A	31-07-1967
			CY 324 A	03-11-1965
			DE 1445073 A1	31-10-1968
			DE 1445908 A1	17-04-1969
			DE 1288609 B	06-02-1969
			DE 1290143 B	06-03-1969
			DE 1288610 B	06-02-1969
			GB 972969 A	21-10-1964
			GB 972976 A	21-10-1964
			GB 972970 A	21-10-1964
			GB 972972 A	21-10-1964
			GB 972973 A	21-10-1964
			GB 972961 A	21-10-1964
			GB 972962 A	21-10-1964
			GB 972964 A	21-10-1964
			GB 972965 A	21-10-1964
			GB 972966 A	21-10-1964
			GB 972967 A	21-10-1964
			GB 972968 A	21-10-1964
			MY 17865 A	31-12-1965

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 972963	A		NL 6412250 A	25-01-1966
			NL 6412251 A	25-01-1966
			OA 816 A	15-11-1967
			OA 817 A	15-11-1967
			OA 953 A	22-03-1968
			OA 958 A	22-03-1968
			OA 959 A	22-03-1968
			OA 2384 A	05-05-1970
			OA 2385 A	05-05-1970
			SE 329627 B	19-10-1970
			SE 316186 B	20-10-1969
			SE 310887 B	19-05-1969
			SE 318283 B	08-12-1969
			US 3371085 A	27-02-1968
			US 3136815 A	09-06-1964
			US 3412086 A	19-11-1968
			US 3427304 A	11-02-1969
US 3631029	A	28-12-1971	CH 529146 A	15-10-1972
			CH 530404 A	15-11-1972
			DE 1811830 A1	02-09-1971
			DE 1811831 A1	06-05-1970
			DE 1817761 A1	15-10-1970
			FI 48838 B	30-09-1974
			GB 1250359 A	20-10-1971
			IL 31190 A	28-11-1972
			NL 6817100 A	03-06-1969
			NL 6817101 A	03-06-1969
			NL 7216186 A	26-02-1973
			NO 123854 B	24-01-1972
			SE 353539 B	05-02-1973
			SE 353325 B	29-01-1973
			US 3652551 A	28-03-1972
			CH 538491 A	30-06-1973
			CH 526556 A	15-08-1972
			DE 1813240 A1	20-11-1969
			DE 1817791 A1	15-07-1971
			GB 1261359 A	26-01-1972
			NL 6817314 A , B	10-06-1969
			SE 353326 B	29-01-1973
			BE 714914 A	30-09-1968
			BE 723266 A	01-04-1969
			CA 935168 A1	09-10-1973
			CH 507966 A	31-05-1971
			CH 537394 A	13-07-1973
			CH 545297 A	15-12-1973
			DE 1770420 A1	10-08-1972
			DE 1770421 A1	06-04-1972
			DE 1795372 A1	03-02-1972
			DE 1795531 A1	13-01-1972
			DE 1806106 A1	12-06-1969
			DK 138740 B	23-10-1978
			DK 140893 B	03-12-1979
			ES 360933 A1	16-10-1970
			FI 48091 B	28-02-1974
			FI 48837 B	30-09-1974
			FR 1591664 A	04-05-1970
			GB 1210568 A	28-10-1970

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/02/01952

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3631029	A		GB 1250221 A	20-10-1971
			GB 1253368 A	10-11-1971
			GB 1253369 A	10-11-1971
			IL 29993 A	30-08-1972
			NL 6806566 A	25-03-1969
			NL 6813533 A ,B	25-03-1969
			NL 6815601 A	06-05-1969
FR 7666	M	09-02-1970	AT 280294 B	10-04-1970
			BE 716962 A	23-12-1968
			DE 1770694 A1	05-02-1970
			ES 355354 A1	16-12-1969
			NL 6808789 A	24-12-1968
EP 0387618	A	19-09-1990	DE 3907389 A1	13-09-1990
			DE 3907390 A1	13-09-1990
			AT 109146 T	15-08-1994
			AU 616835 B2	07-11-1991
			AU 5075390 A	13-09-1990
			CA 2011658 A1	08-09-1990
			CN 1045392 A ,B	19-09-1990
			CS 9103900 A3	17-06-1992
			DD 292458 A5	01-08-1991
			DE 59006544 D1	01-09-1994
			DK 387618 T3	22-08-1994
			EP 0387618 A1	19-09-1990
			ES 2057216 T3	16-10-1994
			FI 92486 B	15-08-1994
			HK 1006570 A1	05-03-1999
			HU 53641 A2	28-11-1990
			HU 9400034 A3	30-01-1995
			IE 65030 B1	04-10-1995
			IL 93401 A	26-08-1994
			JP 2273678 A	08-11-1990
			JP 3010558 B2	21-02-2000
			KR 9203627 B1	04-05-1992
			NO 901083 A ,B,	10-09-1990
			NZ 232774 A	26-04-1991
			PH 26955 A	03-12-1992
			PT 93360 A ,B	07-11-1990
			US 5010076 A	23-04-1991
			ZA 9001671 A	28-11-1990
WO 0251838	A	04-07-2002	WO 02051232 A2	04-07-2002
			WO 02051838 A1	04-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

/FR 02/01952

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D243/02 C07D409/04 C07D405/10 C07D401/04 C07D243/24
C07D243/14 C07D409/10 C07D405/04 C07D403/04 A61K31/551
A61K31/5513 A61P25/24 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SHIMAMOTO K ET AL: "PHARMACOLOGICAL SCREENING OF NEW BAZODIAZEPINES IN MICE" TAKEDA KENKYUSHO HO - JOURNAL OF THE TAKEDA RESEARCH LABORATORIES, OSAKA, JP, vol. 29, no. 1, 1970, pages 134-144, XP000965475 ISSN: 0371-5167 composés D580, D580M tableaux I,II-VI,IX,X ---	1-3, 18-20
X	GATTA F ET AL: "DERIVATIVES OF 2,3-BENZODIAZEPINE" IL FARMACO, ROME, IT, vol. 40, no. 12, 1985, pages 942-955, XP002949896 exemples IA-ID tableaux 1,3 figure 1 ---	1,3, 17-21, 25,26
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 novembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02.12.2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/2/01952

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 085 645 A (CHIMIDROG) 31 décembre 1971 (1971-12-31) exemples 2-10 page 3 revendications 1-4 ---	1,3, 18-21,25
X	SOTIRIADIS, A. ET AL: "New synthesis of substituted 3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones" J. HETEROCYCL. CHEM. (1974), 11(3), 401-3, XP002213383 exemples IIIA,IIIB,IIIC; tableau 3 ---	1,3-5,7, 8,12
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FLAMMANG, MICHEL ET AL: "2,3-Benzodiazepine systems. II. 4-Oxo-3,5-dihydro(4H)-2,3- benzodiazepines. Synthesis and pharmacological study" retrieved from STN Database accession no. 85:46605 XP002191654 CAS RN: 59749-66-5 5949-67-6; 59749-71-2; 35011-64-4; 59749-68-7; 59749-69-8; 59749-70-1 abrégé & EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1976), 11(1), 83-7, ---	1,3,19, 20,25
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FLAMMANG, MICHEL: "2,3-Benzodiazepines: 2-amino-3-isoquinolinones from ring contraction of 4-oxo-2,3-benzodiazepines" retrieved from STN Database accession no. 93:167330 XP002213384 CAS RN: 75122-64-4 abrégé & C. R. SEANCES ACAD. SCI., SER. C (1980), 290(17), 349-51, ---	1,3,4,8

	-/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ANGELA DE SARRO ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2,3-benzobiazepines as AMPA receptor antagonists" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 54, no. 3, 1999, pages 178-187, XP002902063 ISSN: 0014-827X figure 1; exemples 2B,2C,2F tableau 3 figure 2 ---	1,3, 18-20, 25,26
X	NAGARAJAN, K. ET AL: "Derivatives of 3,5-dihydro-4H-benzo[2,3]diazepin-4-one" J. MED. CHEM. (1972), 15(10), 1091-2, XP002191650 le document en entier exemples 3,7 ---	1,3, 18-23, 25,26
X	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOGZA, S. L. ET AL: "Synthesis of benzo[c]pyrylium salts from 2-(3,4-dimethoxyphenyl)succinic acid derivatives and their transformations" retrieved from STN Database accession no. 126:7948 XP002213385 CAS RN: 183486-66-0; 183486-67-1 abrégé & ZHURNAL ORGANICHESKOI KHIMII (1996), 32(4), 596-603, ---	1,3-5,7, 8
X	CHIMIRRI, ALBA ET AL: "1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1997), 40(8), 1258-1269, XP002191651 figures 1-4 tableau 1 ---	1,3, 17-20, 25,26
X	CHIMIRRI, ALBA ET AL: "3,5-Dihydro-4H-2,3-benzodiazepine-4-thiones: A New Class of AMPA Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1998), 41(18), 3409-3416, XP002191652 figure 1 tableau 1 --- -/--	1,3, 17-20,25

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/2/01952

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 28135 A (SCHERING AG ; BERZSENYI PAL (HU); LING ISTVAN (HU); SIMAY ANTAL (HU) 7 août 1997 (1997-08-07) exemples 1,3 page 5 -page 6 page 3 ----	1,3, 18-20, 24-26
X	WO 97 34878 A (CAI SUI XIONG ; LAN NANCY C (US); XIA HAIJI (US); ACEA PHARM INC (U) 25 septembre 1997 (1997-09-25) revendications 10,13,18,36 page 6 figures I,II exemples 15-36 ----	1,3, 18-20, 24-26
X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN XP002213386 Order Number: BAS 0340144 & "AsInEx Compound Collection" 10 mai 2001 (2001-05-10) , ASINEX , 6 SHUKINSKAYA STREET, MOSCOW, 123182, RUSSIA ----	1,3-5,7
X	SUGASAWA ET AL: "1-Azacycloalkyl-1,4-benzodiazepin-2-ones with antianxiety- antidepressant actions" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 28, no. 6, 1985, pages 699-707, XP002159556 ISSN: 0022-2623 exemples I,II,III ----	1,2,4, 11,18-23
X	US 3 182 067 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 4 mai 1965 (1965-05-04) colonne 6, ligne 65 - ligne 72 exemples 4,20,23 ----	1,2,4, 18-23
X	DE 20 17 060 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 29 octobre 1970 (1970-10-29) le document en entier page 7, ligne 29 page 8; exemples 19,20,22-24 ----	1,2,4, 11,18-23
X	DE 17 95 832 A (CLIN MIDY) 22 avril 1976 (1976-04-22) exemples 29,30; tableau III ----	1,2,4, 18-23
X	WO 00 79263 A (SYNT EM S A) 28 décembre 2000 (2000-12-28) exemples Ro20-8895 et R020-2533 tableau 3 page 25, ligne 28 - ligne 32 ----	1,2,4, 18-23
	----- -/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 273 547 A (HOFFMANN LA ROCHE) 2 janvier 1976 (1976-01-02) revendication 12; exemple 1 ----	1, 2, 4, 18-23
X	EP 0 552 665 A (HOFFMANN LA ROCHE) 28 juillet 1993 (1993-07-28) page 5 ----	1, 2, 4
X	US 3 398 159 A (ARTHUR STEMPEL ET AL) 20 août 1968 (1968-08-20) exemple 10 colonne 4, ligne 10 - ligne 21 ----	1, 2, 4, 11, 18-23
X	GB 972 963 A (HOFFMANN LA ROCHE) 21 octobre 1964 (1964-10-21) page 4, colonne 1, ligne 5 - ligne 6 page 4, colonne 1, ligne 10 - ligne 11 page 1, colonne 1, ligne 34 - ligne 46 ----	1, 2, 4, 11, 18-23
X	US 3 631 029 A (HIROHASHI TOSHIYUKI ET AL) 28 décembre 1971 (1971-12-28) colonne 2, ligne 4 - ligne 6 colonne 31, ligne 44 - ligne 45 colonne 31, ligne 58 - ligne 59 colonne 31, ligne 66 - ligne 67 colonne 31, ligne 74 - ligne 75 exemple 28 ----	1, 2, 4, 11, 18-23
X	FR 7 666 M (AMERICAN CYANAMID) 9 février 1970 (1970-02-09) page 1 ----	1, 2, 4, 11, 18-23, 30
X	EP 0 387 618 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 19 septembre 1990 (1990-09-19) exemple 1C ----	1, 2, 4, 11
E	WO 02 51838 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD) 4 juillet 2002 (2002-07-04) page 47, ligne 9 ----	1, 2, 4, 11

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VASSILEV, LYUBOMIR T. ET AL: "Cell-based screening approach for antitumor drug leads which exploits sensitivity differences between normal and cancer cells: identification of two novel cell-cycle inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 136:226419 XP002220606 CAS RN: 403621-05-6 (Ro23-6538) abrégé & ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), 16(1), 7-17,</p>	1,2,4,11
X	<p>--- DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOGATSKII, A. V. ET AL: "Predicting the pharmacological activities of tranquilizers which are 1,4-diazepin-2-one derivatives" retrieved from STN Database accession no. 95:180658 XP002220607 CAS RN: 55384-83-7 abrégé & USP. KVANTOVOI KHIM. KVANTOVOI BIOL., TR. MEZHDUNAR. KONF. (1980), MEETING DATE 1978, VOLUME 2, 33-40. EDITOR(S): PETROV, E. G.; LOEWDIN, PER OLOV; ZENER, M. PUBLISHER: IZD. NAUKOVA DUMKA, KIEV, USSR.,</p>	1,2,4, 11,18-23
X	<p>--- COMBS, DONALD W. ET AL: "Phosphoryl chloride-induced ring contraction of 1,4- benzodiazepinones to (chloromethyl)quinazolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY (1986), 23(4), 1263-4, XP002220605 exemple 7 --- -/--</p>	1,2,4,11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

T/FR 02/01952

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IVANOV, CH.: "1,4-Benzodiazepines. V. Synthesis of 7,8-dimethoxy-5-'6',7'- dimethoxyisoquinolyl!-1,3-dihydro-2H-1,4-b enzodiazepin-2-ones" retrieved from STN Database accession no. 86:189880 XP002220608 CAS RN: 62775-39-7; 62775-41-1 abrégé & KHIM.-FARM. ZH. (1977), 11(2), 32-6,</p> <p>-----</p>	1,2,4,11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 02/01952

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} 1, 2, 4-10, 13-23, 29, 30 (partiellement) se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1 (partiellement); 3; 4-10 (partiellement); 12; 13-23 (partiellement); 24-28

Composés donnés dans la formule générale (I) selon la revendication 1, où X représente un groupe NR4 et Y représente un groupe CR6R6' ainsi que les procédés pour leur préparation et leur utilisation pharmaceutique.

2. revendications: 1 (partiellement); 2; 4-10 (partiellement); 11; 13-23 (partiellement); 29,30

Composés donnés dans la formule générale (I) selon la revendication 1, où X représente un groupe CR4R4' et Y représente un groupe NR6 ainsi que les procédés pour leur préparation et leur utilisation pharmaceutique.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1,2,4-10,13-23,29,30 (partiellement)

La phase initiale de la recherche de la deuxième invention a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT).

Pour ces raisons, il s'avère impossible d'exécuter une recherche significative et/ou de délivrer un rapport de recherche complet sur toute l'étendue des revendications susmentionnées.

La recherche et le rapport pour ces revendications ne peuvent être considérés comme complets que pour les composés de formule générale (I) selon la revendication 11 ainsi que leur utilisation pharmaceutique et les procédés pour leur préparation.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

/FR 02/01952

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2085645	A	31-12-1971	FR 2104998 A2	28-04-1972
			FR 2085645 A5	31-12-1971
WO 9728135	A	07-08-1997	DE 19604920 A1	07-08-1997
			AT 216373 T	15-05-2002
			AU 2285997 A	22-08-1997
			CA 2244777 A1	07-08-1997
			WO 9728135 A1	07-08-1997
			DE 59707062 D1	23-05-2002
			DK 888313 T3	15-07-2002
			EP 0888313 A1	07-01-1999
			HU 9901473 A2	28-09-1999
			JP 2000505793 T	16-05-2000
			US 6200970 B1	13-03-2001
			ZA 9700850 A	04-08-1997
WO 9734878	A	25-09-1997	AU 2527097 A	10-10-1997
			EP 1021418 A1	26-07-2000
			JP 2000506890 T	06-06-2000
			WO 9734878 A1	25-09-1997
			US 5891871 A	06-04-1999
			ZA 9702496 A	02-10-1997
US 3182067	A	04-05-1965	US 3403161 A	24-09-1968
DE 2017060	A	29-10-1970	DE 2065290 A1	26-04-1973
			FR 2042345 A1	12-02-1971
			JP 47001928 B1	19-01-1972
			JP 48034749 B	23-10-1973
			JP 48028437 B	01-09-1973
			JP 50005195 B	28-02-1975
			NL 7005566 A	20-10-1970
			DE 2017060 A1	29-10-1970
			AT 303043 B	10-11-1972
			BE 749136 A1	01-10-1970
			CH 549029 A	15-05-1974
			CH 539642 A	14-09-1973
			CH 536310 A	30-04-1973
			DE 2038503 A1	25-02-1971
			DE 2065675 A1	21-11-1974
			FR 2060076 A1	11-06-1971
			GB 1287659 A	06-09-1972
			GB 1309947 A	14-03-1973
			NL 7011354 A	04-02-1971
			SE 385701 B	19-07-1976
			SE 367200 B	20-05-1974
			US 3723433 A	27-03-1973
			US 3778433 A	11-12-1973
			US 3989829 A	02-11-1976
			DK 131675 B	18-08-1975
			ES 378754 A1	01-02-1973
			FI 49966 B	31-07-1975
			IL 34333 A	22-05-1975
			NO 127971 B	10-09-1973
			PL 80606 AP	30-08-1975
			SU 417948 A3	28-02-1974
			ZA 7005161 A	28-04-1971

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/2/01952

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 1795832	A	22-04-1976	FR 91403 E	07-06-1968
			DE 1795832 A1	22-04-1976
			AT 268285 B	10-02-1969
			AT 284084 B	25-08-1970
			BE 665401 A	14-12-1965
			CA 958707 A ,B	03-12-1974
			CA 958708 A ,B	03-12-1974
			CH 479552 A	15-10-1969
			CH 485741 A	15-02-1970
			DE 1795445 A1	11-01-1973
			DE 1518764 A1	04-11-1971
			DK 125856 B	14-05-1973
			DK 129126 B	26-08-1974
			DK 138493 B	18-09-1978
			DK 135590 B	23-05-1977
			DK 135591 B	23-05-1977
			FI 47986 B	31-01-1974
			FI 51586 B	01-11-1976
			FR 4206 M	
			FR 1497456 A	02-01-1968
			GB 1117061 A	12-06-1968
			GB 1117062 A	12-06-1968
			GB 1117063 A	12-06-1968
			IL 23712 A	30-07-1969
			IL 32140 A	30-07-1969
			MY 17971 A	31-12-1971
			MY 18071 A	31-12-1971
			MY 18171 A	31-12-1971
			NL 6507637 A ,B	16-12-1965
			NL 7500364 A ,B	29-04-1975
			NO 134906 B	27-09-1976
			NO 136670 B	11-07-1977
			NO 136670 C	19-10-1977
			NO 120115 B	31-08-1970
			SE 336341 B	05-07-1971
			SE 386891 B	23-08-1976
			US RE28315 E	21-01-1975
			US 3516988 A	23-06-1970
			US 3966793 A	29-06-1976
			YU 32996 B	31-03-1976
			YU 45468 A ,B	31-10-1980
			YU 100565 A	31-08-1975
WO 0079263	A	28-12-2000	AU 4565600 A	09-01-2001
			WO 0079263 A2	28-12-2000
FR 2273547	A	02-01-1976	DE 2401751 A1	18-07-1974
			FR 2273547 A1	02-01-1976
			GB 1390602 A	16-04-1975
			JP 49101392 A	25-09-1974
			US 3801569 A	02-04-1974
EP 0552665	A	28-07-1993	AU 3185693 A	29-07-1993
			BR 9300250 A	27-07-1993
			CA 2086368 A1	25-07-1993
			CN 1074905 A	04-08-1993
			CZ 9203727 A3	15-12-1993
			EP 0552665 A1	28-07-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

FR 02/01952

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0552665	A		FI 930244 A	25-07-1993
			JP 6009623 A	18-01-1994
			MX 9300260 A1	01-07-1993
			NO 930224 A	26-07-1993
			ZA 9300285 A	19-08-1993
US 3398159	A	20-08-1968	US 3405122 A	08-10-1968
			US 3100770 A	13-08-1963
			US 3400128 A	03-09-1968
			US 3407211 A	22-10-1968
			CH 425808 A	15-12-1966
			CH 445501 A	31-10-1967
			CH 445502 A	31-10-1967
			CH 450438 A	31-01-1968
			DE 1445862 A1	30-01-1969
			FR 1978 M	
			FR 1326838 A	10-05-1963
			GB 948888 A	05-02-1964
			NL 122319 C	
			NL 131733 C	
			NL 279830 A	
			NL 6700180 A	28-03-1967
			SE 303752 B	09-09-1968
			SE 343060 B	28-02-1972
			SE 301811 B	24-06-1968
			SE 317682 B	24-11-1969
			OA 2394 A	05-05-1970
GB 972963	A	21-10-1964	CH 408045 A	28-02-1966
			CH 408940 A	15-03-1966
			CH 411910 A	30-04-1966
			CH 408029 A	28-02-1966
			CH 418341 A	15-08-1966
			CH 418342 A	15-08-1966
			CH 414652 A	15-06-1966
			CH 414653 A	15-06-1966
			CH 414654 A	15-06-1966
			CH 396016 A	31-07-1965
			CH 440302 A	31-07-1967
			CY 324 A	03-11-1965
			DE 1445073 A1	31-10-1968
			DE 1445908 A1	17-04-1969
			DE 1288609 B	06-02-1969
			DE 1290143 B	06-03-1969
			DE 1288610 B	06-02-1969
			GB 972969 A	21-10-1964
			GB 972976 A	21-10-1964
			GB 972970 A	21-10-1964
			GB 972972 A	21-10-1964
			GB 972973 A	21-10-1964
			GB 972961 A	21-10-1964
			GB 972962 A	21-10-1964
			GB 972964 A	21-10-1964
			GB 972965 A	21-10-1964
			GB 972966 A	21-10-1964
			GB 972967 A	21-10-1964
			GB 972968 A	21-10-1964
			MY 17865 A	31-12-1965

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/SA/201952

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 972963	A		NL 6412250 A	25-01-1966
			NL 6412251 A	25-01-1966
			OA 816 A	15-11-1967
			OA 817 A	15-11-1967
			OA 953 A	22-03-1968
			OA 958 A	22-03-1968
			OA 959 A	22-03-1968
			OA 2384 A	05-05-1970
			OA 2385 A	05-05-1970
			SE 329627 B	19-10-1970
			SE 316186 B	20-10-1969
			SE 310887 B	19-05-1969
			SE 318283 B	08-12-1969
			US 3371085 A	27-02-1968
			US 3136815 A	09-06-1964
			US 3412086 A	19-11-1968
			US 3427304 A	11-02-1969
<hr/>				
US 3631029	A	28-12-1971	CH 529146 A	15-10-1972
			CH 530404 A	15-11-1972
			DE 1811830 A1	02-09-1971
			DE 1811831 A1	06-05-1970
			DE 1817761 A1	15-10-1970
			FI 48838 B	30-09-1974
			GB 1250359 A	20-10-1971
			IL 31190 A	28-11-1972
			NL 6817100 A	03-06-1969
			NL 6817101 A	03-06-1969
			NL 7216186 A	26-02-1973
			NO 123854 B	24-01-1972
			SE 353539 B	05-02-1973
			SE 353325 B	29-01-1973
			US 3652551 A	28-03-1972
			CH 538491 A	30-06-1973
			CH 526556 A	15-08-1972
			DE 1813240 A1	20-11-1969
			DE 1817791 A1	15-07-1971
			GB 1261359 A	26-01-1972
			NL 6817314 A , B	10-06-1969
			SE 353326 B	29-01-1973
			BE 714914 A	30-09-1968
			BE 723266 A	01-04-1969
			CA 935168 A1	09-10-1973
			CH 507966 A	31-05-1971
			CH 537394 A	13-07-1973
			CH 545297 A	15-12-1973
			DE 1770420 A1	10-08-1972
			DE 1770421 A1	06-04-1972
			DE 1795372 A1	03-02-1972
			DE 1795531 A1	13-01-1972
			DE 1806106 A1	12-06-1969
			DK 138740 B	23-10-1978
			DK 140893 B	03-12-1979
			ES 360933 A1	16-10-1970
			FI 48091 B	28-02-1974
			FI 48837 B	30-09-1974
			FR 1591664 A	04-05-1970
			GB 1210568 A	28-10-1970

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

T/FR 02/01952

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3631029	A		GB 1250221 A	20-10-1971
			GB 1253368 A	10-11-1971
			GB 1253369 A	10-11-1971
			IL 29993 A	30-08-1972
			NL 6806566 A	25-03-1969
			NL 6813533 A ,B	25-03-1969
			NL 6815601 A	06-05-1969
FR 7666	M	09-02-1970	AT 280294 B	10-04-1970
			BE 716962 A	23-12-1968
			DE 1770694 A1	05-02-1970
			ES 355354 A1	16-12-1969
			NL 6808789 A	24-12-1968
EP 0387618	A	19-09-1990	DE 3907389 A1	13-09-1990
			DE 3907390 A1	13-09-1990
			AT 109146 T	15-08-1994
			AU 616835 B2	07-11-1991
			AU 5075390 A	13-09-1990
			CA 2011658 A1	08-09-1990
			CN 1045392 A ,B	19-09-1990
			CS 9103900 A3	17-06-1992
			DD 292458 A5	01-08-1991
			DE 59006544 D1	01-09-1994
			DK 387618 T3	22-08-1994
			EP 0387618 A1	19-09-1990
			ES 2057216 T3	16-10-1994
			FI 92486 B	15-08-1994
			HK 1006570 A1	05-03-1999
			HU 53641 A2	28-11-1990
			HU 9400034 A3	30-01-1995
			IE 65030 B1	04-10-1995
			IL 93401 A	26-08-1994
			JP 2273678 A	08-11-1990
			JP 3010558 B2	21-02-2000
			KR 9203627 B1	04-05-1992
			NO 901083 A ,B,	10-09-1990
			NZ 232774 A	26-04-1991
			PH 26955 A	03-12-1992
			PT 93360 A ,B	07-11-1990
			US 5010076 A	23-04-1991
			ZA 9001671 A	28-11-1990
WO 0251838	A	04-07-2002	WO 02051232 A2	04-07-2002
			WO 02051838 A1	04-07-2002

This Page Blank (uspto)